

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zydelig 100 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg d'idelalisib.

Excipient(s) à effet notoire : Chaque comprimé contient 0,1 mg de jaune orangé S (E110) (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé orange, de forme ovale, de 9,7 mm par 6,0 mm de dimensions et portant l'inscription gravée « GSI » sur une face et « 100 » sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Zydelig est indiqué en association à un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab ou ofatumumab) pour le traitement de patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) :

- ayant reçu au moins un traitement antérieur (voir rubrique 4.4), ou
- comme traitement de première intention en présence d'une délétion 17p ou d'une mutation *TP53* chez les patients qui ne sont éligibles à aucun autre traitement (voir rubrique 4.4).

Zydelig est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire à deux lignes de traitement antérieures (voir rubrique 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Zydelig doit être instauré par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Posologie

La dose recommandée de Zydelig est de 150 mg, par voie orale, deux fois par jour. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

Si le patient oublie de prendre une dose de Zydelig et s'en aperçoit dans les 6 heures suivant l'heure de prise habituelle, il doit prendre la dose oubliée dès que possible et poursuivre le traitement selon le schéma posologique normal. Si le patient oublie de prendre une dose et s'en aperçoit plus de 6 heures après, il ne doit pas prendre la dose oubliée, mais simplement poursuivre le traitement selon le schéma posologique habituel.

Ajustement posologique

Transaminases hépatiques élevées

Le traitement par Zydelig doit être suspendu en cas d'élévation de grade 3 ou 4 des aminotransférases (alanine aminotransférase [ALAT]/aspartate aminotransférase [ASAT] $> 5 \times$ limite supérieure de la normale [LSN]). Une fois les valeurs revenues à un niveau de grade 1 ou inférieur (ALAT/ASAT $\leq 3 \times$ LSN), le traitement peut être repris à la dose de 100 mg deux fois par jour.

Si l'événement ne se reproduit pas, la dose peut être à nouveau augmentée à 150 mg deux fois par jour à la discrétion du médecin traitant.

Si l'événement se reproduit, le traitement par Zydelig doit être suspendu jusqu'au retour à des valeurs de grade 1 ou inférieures, après quoi une reprise du traitement à la dose de 100 mg deux fois par jour peut être envisagée à la discrétion du médecin (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Diarrhée/colite

Le traitement par Zydelig doit être suspendu en cas de diarrhée/colite de grade 3 ou 4. Une fois la diarrhée/colite revenue à un niveau de grade 1 ou inférieur, le traitement peut être repris à la dose de 100 mg deux fois par jour. Si la diarrhée/colite ne se reproduit pas, la dose peut être à nouveau augmentée à 150 mg deux fois par jour à la discrétion du médecin traitant (voir rubrique 4.8).

Pneumopathie

Le traitement par Zydelig doit être suspendu en cas de suspicion de pneumopathie. Une fois la pneumopathie résolue et si une remise sous traitement est appropriée, la reprise du traitement à la dose de 100 mg deux fois par jour peut être envisagée. Le traitement par Zydelig doit être définitivement arrêté en cas de pneumopathie symptomatique modérée ou sévère ou de pneumopathie organisée (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Éruption

Le traitement par Zydelig doit être suspendu en cas d'éruption de grade 3 ou 4. Une fois l'éruption revenue à un niveau de grade 1 ou inférieur, le traitement peut être repris à la dose de 100 mg deux fois par jour. Si l'éruption ne se reproduit pas, la dose peut être à nouveau augmentée à 150 mg deux fois par jour à la discrétion du médecin traitant (voir rubrique 4.8).

Neutropénie

Le traitement par Zydelig doit être suspendu chez les patients dont le nombre absolu de Polynucléaires Neutrophiles (PNN) est inférieur à $500/\text{mm}^3$. Le nombre absolu de PNN doit être surveillé au moins une fois par semaine jusqu'à obtention d'un nombre absolu de PNN $\geq 500/\text{mm}^3$; le traitement pourra alors être repris à une dose de 100 mg deux fois par jour (voir rubrique 4.4).

Nombre absolu de PNN entre 1 000 et 1 500/mm³	Nombre absolu de PNN entre 500 et 1 000/mm³	Nombre absolu de PNN < 500/mm³
Poursuivre le traitement par Zydelig.	Poursuivre le traitement par Zydelig. Surveiller le nombre absolu de PNN au moins une fois par semaine.	Arrêter la prise de Zydelig. Surveiller le nombre absolu de PNN au moins une fois par semaine jusqu'à obtention d'un nombre absolu de PNN $\geq 500/\text{mm}^3$, puis reprendre le traitement par Zydelig à la dose de 100 mg deux fois par jour.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique spécifique n'est nécessaire chez les patients âgés (≥ 65 ans) (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lors de l'instauration du traitement par Zydelig chez des patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée mais une surveillance renforcée des effets indésirables est recommandée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Les données disponibles sont insuffisantes pour donner des recommandations de posologie pour des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de l'administration de Zydelig dans cette population et une surveillance renforcée des effets indésirables est recommandée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Zydelig chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Zydelig doit être administré par voie orale. Il doit être indiqué aux patients d'avaler le comprimé entier. Le comprimé pelliculé ne doit être ni mâché, ni écrasé. Le comprimé pelliculé peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Infections graves

Le traitement par Zydelig ne doit pas être initié chez des patients présentant tout signe d'infection systémique d'origine bactérienne, fongique ou virale.

Des infections graves et fatales, dont des infections opportunistes telles que la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PPJ) et des infections à cytomégalovirus (CMV), ont été rapportées avec l'idelalisib. Par conséquent, tous les patients doivent recevoir une prophylaxie contre la PPJ, et ce tout au long du traitement par idelalisib, puis pendant 2 à 6 mois après l'interruption du traitement. La durée de la prophylaxie post-traitement reposera sur l'évaluation clinique, en tenant compte des facteurs de risque du patient, tels qu'un traitement concomitant par corticostéroïdes et/ou une neutropénie prolongée (voir rubrique 4.8).

Les signes et symptômes respiratoires doivent être surveillés tout au long du traitement chez tous les patients. Ceux-ci doivent être prévenus de la nécessité de signaler immédiatement tout nouveau symptôme respiratoire.

Une surveillance clinique et biologique d'une infection à CMV est recommandée chez les patients dont la sérologie à CMV est positive au début du traitement par idelalisib ou chez ceux ayant des signes évocateurs d'antécédents d'infection à CMV. Les patients présentant une virémie à CMV sans signes cliniques d'infection à CMV associés, doivent faire l'objet d'une surveillance renforcée. Chez les patients présentant une virémie à CMV et des signes cliniques d'infection à CMV, l'interruption du traitement par idelalisib doit être envisagée jusqu'à la résolution de l'infection. S'il est estimé que les bénéfices de la reprise du traitement par idelalisib sont supérieurs aux risques, un traitement préemptif contre l'infection à CMV doit être envisagé.

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été rapportés chez des patients traités par idelalisib ayant reçu ou recevant concomitamment des traitements immunosuppresseurs qui ont été associés à la LEMP. Les médecins doivent envisager la possibilité d'une LEMP lors de

l'établissement du diagnostic différentiel chez les patients présentant nouvellement des signes ou symptômes neurologiques, cognitifs ou comportementaux, ou une aggravation de ces signes ou symptômes. Si une LEMP est suspectée, une évaluation diagnostique appropriée doit être réalisée et le traitement doit être suspendu jusqu'à ce que le diagnostic de LEMP soit exclu. En cas de doute, la consultation d'un neurologue et la réalisation d'examen diagnostiques appropriés pour la LEMP, incluant une IRM de préférence avec produit de contraste, un dosage de l'ADN du virus JC dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et des examens neurologiques répétés, doivent être considérées.

Neutropénie

Des neutropénies de grade 3 ou 4 liées au traitement, dont des neutropénies fébriles, ont été rapportées chez des patients traités par idelalisib. La numération globulaire doit être surveillée chez tous les patients au moins toutes les 2 semaines pendant les 6 premiers mois de traitement par idelalisib, et au moins une fois par semaine chez les patients pour lesquels le nombre absolu de PNN est inférieur à $1\ 000/\text{mm}^3$ (voir rubrique 4.2).

Hépatotoxicité

Des élévations de grade 3 et 4 des ALAT et ASAT ($> 5 \times \text{LSN}$) ont été observées au cours des études cliniques menées avec l'idelalisib. Des cas de lésion hépatocellulaire y compris d'insuffisance hépatique ont également été rapportés. Les élévations des transaminases ont généralement été observées dans les 12 premières semaines du traitement et étaient réversibles à l'interruption du traitement (voir rubrique 4.2). Chez les patients pour lesquels l'idelalisib a été réintroduit à dose réduite, les ALAT/ASAT ont à nouveau augmenté chez 26 % d'entre eux. En cas d'élévation des ALAT/ASAT au grade 3 ou 4, le traitement par Zydelig doit être suspendu et la fonction hépatique doit être surveillée. Le traitement peut être repris à une dose inférieure une fois les valeurs revenues à un niveau de grade 1 ou inférieur (ALAT/ASAT $\leq 3 \times \text{LSN}$).

Les taux d'ALAT, d'ASAT et de bilirubine totale doivent être contrôlés chez tous les patients toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois du traitement, puis selon la situation clinique. Si des élévations de grade 2 ou plus des ALAT et/ou ASAT sont observées, les taux d'ALAT, d'ASAT et de bilirubine totale des patients doivent faire l'objet d'un contrôle hebdomadaire jusqu'à ce que les valeurs reviennent à un niveau de grade 1 ou inférieur.

Diarrhée/colite

Des cas de colite sévère liée au médicament se sont produits relativement tardivement (plusieurs mois) après le début du traitement, avec parfois une aggravation rapide, mais se sont résolus en quelques semaines après l'arrêt du traitement et l'instauration d'un traitement symptomatique (p. ex., agents anti-inflammatoires tels que le budésônide à enrobage gastro-résistant).

L'expérience est très limitée concernant le traitement des patients présentant des antécédents de maladie inflammatoire de l'intestin.

Pneumopathie et pneumopathie organisée

Des cas de pneumopathie et de pneumopathie organisée (certains d'issue fatale) ont été rapportés avec l'idelalisib. Chez les patients présentant des événements pulmonaires graves, l'idelalisib doit être interrompu et le patient doit être évalué à la recherche d'une étiologie explicative. Si une pneumopathie symptomatique modérée ou sévère ou une pneumopathie organisée est diagnostiquée, un traitement approprié doit être instauré et l'idelalisib doit être définitivement arrêté.

Syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique)

Des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome de Lyell avec une issue fatale ont été rapportés lors de l'administration concomitante d'idelalisib et d'autres médicaments connus pour être associés à ce type de syndromes. Si un syndrome de Stevens-Johnson ou un syndrome de Lyell est suspecté, le traitement par l'idelalisib doit être immédiatement arrêté et le patient doit être traité en conséquence.

Inducteurs du CYP3A

L'exposition à l'idelalisib peut être réduite en cas d'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A tels que la rifampicine, la phénytoïne, le millepertuis (*Hypericum perforatum*) ou la carbamazépine. Dans la mesure où une réduction des concentrations plasmatiques de l'idelalisib peut entraîner une diminution de l'efficacité, l'administration concomitante de Zydelig et d'inducteurs modérés ou puissants du CYP3A doit être évitée (voir rubrique 4.5).

Substrats du CYP3A

Le métabolite principal de l'idelalisib, le GS-563117, est un puissant inhibiteur du CYP3A4. L'idelalisib est donc susceptible d'interagir avec les médicaments qui sont métabolisés par le CYP3A, ce qui peut entraîner une augmentation des concentrations sériques de l'autre médicament (voir rubrique 4.5). Lorsque l'idelalisib est administré concomitamment à d'autres médicaments, il convient de consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'autre produit afin de connaître les recommandations relatives à son administration concomitante à des inhibiteurs du CYP3A4. Un traitement concomitant par l'idelalisib et des substrats du CYP3A qui peuvent entraîner des effets indésirables graves et/ou engageant le pronostic vital (p. ex., alfuzosine, amiodarone, cisapride, pimozide, quinidine, ergotamine, dihydroergotamine, quétiapine, lovastatine, simvastatine, sildénafil, midazolam, triazolam) doit être évité et d'autres médicaments moins sensibles à l'inhibition du CYP3A4 doivent être utilisés si possible.

Insuffisance hépatique

Il est recommandé d'effectuer une surveillance renforcée des effets indésirables chez les patients atteints d'insuffisance hépatique car une augmentation de l'exposition est attendue chez cette population, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Aucun patient atteint d'insuffisance hépatique sévère n'a été inclus au cours des études cliniques menées avec l'idelalisib. La prudence est recommandée lors de l'administration de Zydelig dans cette population.

Hépatite chronique

L'idelalisib n'a pas été étudié chez les patients atteints d'hépatite chronique active, y compris l'hépatite virale. La prudence est de rigueur lors de l'administration de Zydelig chez des patients atteints d'hépatite active.

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception hautement efficace pendant la prise de l'idelalisib et jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.6). Les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux doivent recourir en complément à une méthode barrière comme seconde forme de contraception, dans la mesure où l'on ne sait pas actuellement si l'idelalisib peut ou non réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux.

Excipients

Zydelig contient un colorant azoïque, le jaune orangé S (E110), qui peut provoquer des réactions allergiques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'idelalisib est principalement métabolisé par l'intermédiaire de l'aldéhyde oxydase et, dans une moindre mesure, par l'intermédiaire du CYP3A et par glucuroconjugaison (UGT1A4). Son métabolite principal est le GS-563117, qui n'est pas actif d'un point de vue pharmacologique. L'idelalisib et le GS-563117 sont des substrats de la P-gp et de la BCRP.

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'idelalisib

Inducteurs du CYP3A

Une étude clinique sur les interactions médicamenteuses a montré que l'administration concomitante d'une dose unique de 150 mg d'idelalisib et de rifampicine (un puissant inducteur du CYP3A) entraînait une réduction d'environ 75 % de l'ASC_{inf} de l'idelalisib. L'administration concomitante de Zydelig et d'inducteurs modérés ou puissants du CYP3A tels que la rifampicine, la phénytoïne, le

millepertuis ou la carbamazépine doit être évitée car elle peut entraîner une diminution de l'efficacité (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs du CYP3A/de la P-gp

Une étude clinique sur les interactions médicamenteuses a montré que l'administration concomitante d'une dose unique de 400 mg d'idelalisib et de kétoconazole à la dose de 400 mg une fois par jour (un puissant inhibiteur du CYP3A, de la P-gp et de la BCRP) entraînait une augmentation de 26 % de la C_{max} et une augmentation de 79 % de l' ASC_{inf} de l'idelalisib. Aucun ajustement posologique initial de l'idelalisib n'est jugé nécessaire en cas d'administration avec des inhibiteurs du CYP3A/de la P-gp mais une surveillance renforcée des effets indésirables est recommandée.

Effets de l'idelalisib sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Substrats du CYP3A

Le métabolite principal de l'idelalisib, le GS-563117, est un puissant inhibiteur du CYP3A. Une étude clinique sur les interactions médicamenteuses a montré que l'administration concomitante de l'idelalisib et du midazolam (un substrat sensible du CYP3A) entraînait une augmentation d'environ 140 % de la C_{max} et une augmentation d'environ 440 % de l' ASC_{inf} du midazolam dues à l'inhibition du CYP3A par le GS-563117. L'administration concomitante de l'idelalisib avec des substrats du CYP3A peut augmenter l'exposition systémique à ces médicaments et amplifier ou prolonger leurs effets thérapeutiques et indésirables. *In vitro*, l'inhibition du CYP3A4 a été irréversible et il est donc attendu que le retour à une activité enzymatique normale prenne plusieurs jours après l'arrêt de l'administration de l'idelalisib.

Les interactions potentielles entre l'idelalisib et des médicaments administrés concomitamment qui sont des substrats du CYP3A sont présentées dans le tableau 1 (le symbole « ↑ » indique une augmentation). Cette liste n'est pas exhaustive et n'est fournie qu'à titre indicatif. De façon générale, il convient de consulter le RCP des autres produits afin de connaître les recommandations relatives à leur co-administration concomitante à des inhibiteurs du CYP3A4 (voir rubrique 4.4).

Tableau 1 : Interactions entre l'idelalisib et d'autres médicaments qui sont des substrats du CYP3A

Médicament	Effet attendu de l'idelalisib sur la concentration du médicament	Recommandation clinique concernant l'administration concomitante de l'idelalisib
ANTAGONISTES DES RECEPTEURS ALPHA-1 ADRENERGIQUES		
Alfuzosine	↑ concentrations sériques	L'idelalisib ne doit pas être administré concomitamment à l'alfuzosine.
ANALGÉSIFIQUES		
Fentanyl, alfentanil, méthadone, buprénorphine/naloxone	↑ concentrations sériques	Une surveillance attentive des effets indésirables (p. ex., dépression respiratoire, sédation) est recommandée.
ANTIARYTHMIQUES		
Amiodarone, quinidine	↑ concentrations sériques	L'idelalisib ne doit pas être administré concomitamment à l'amiodarone ou la quinidine.
Bépridil, disopyramide, lidocaïne	↑ concentrations sériques	Une surveillance clinique est recommandée.
AGENTS ANTI-CANCÉREUX		
Inhibiteurs de la tyrosine kinase tels que le dasatinib et le nilotinib, ainsi que la vincristine et la vinblastine	↑ concentrations sériques	Une surveillance attentive de la tolérance de ces agents anti-cancéreux est recommandée.

Médicament	Effet attendu de l'idelalisib sur la concentration du médicament	Recommandation clinique concernant l'administration concomitante de l'idelalisib
ANTICOAGULANTS		
Warfarine	↑ concentrations sériques	Il est recommandé de surveiller le rapport normalisé international (INR) pendant l'administration concomitante et après l'arrêt du traitement par l'idelalisib.
ANTICONVULSIVANTS		
Carbamazépine	↑ concentrations sériques	Les concentrations de l'anticonvulsivant doivent être surveillées.
ANTIDÉPRESSEURS		
Trazodone	↑ concentrations sériques	Il est recommandé d'ajuster avec soin la dose de l'antidépresseur et de surveiller la réponse à l'antidépresseur.
ANTIGOUTTEUX		
Colchicine	↑ concentrations sériques	Il peut être nécessaire de réduire la dose de colchicine. L'idelalisib ne doit pas être administré concomitamment à la colchicine chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.
ANTIHYPERTENSEURS		
Amlodipine, diltiazem, fêlodipine, nifédipine, nicardipine	↑ concentrations sériques	Une surveillance clinique de l'effet thérapeutique et des effets indésirables est recommandée.
ANTI-INFECTIEUX		
Antifongiques		
Kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole	↑ concentrations sériques	Une surveillance clinique est recommandée.
Antimycobactériens		
Rifabutine	↑ concentrations sériques	Une surveillance renforcée des effets indésirables associés à la rifabutine, notamment la neutropénie et l'uvéite, est recommandée.
Inhibiteurs de protéase du VHC		
Bocéprévir, télaprévir	↑ concentrations sériques	Une surveillance clinique est recommandée.

Médicament	Effet attendu de l'idelalisib sur la concentration du médicament	Recommandation clinique concernant l'administration concomitante de l'idelalisib
Antibiotiques macrolides		
Clarithromycine, télichromycine	↑ concentrations sériques	Aucun ajustement de la dose de clarithromycine n'est nécessaire chez les patients présentant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] de 60-90 mL/min). Une surveillance clinique est recommandée chez les patients dont la ClCr est < 90 mL/min. Chez les patients dont la ClCr est < 60 mL/min, l'utilisation d'autres antibactériens doit être envisagée. Une surveillance clinique est recommandée avec la télichromycine.
ANTIPSYCHOTIQUES/NEUROLEPTIQUES		
Quétiapine, pimozide	↑ concentrations sériques	L'idelalisib ne doit pas être administré concomitamment à la quétiapine ou au pimozide. D'autres médicaments, tels que l'olanzapine, peuvent être envisagés.
ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE L'ENDOTHÉLINE		
Bosentan	↑ concentrations sériques	Le traitement doit se faire avec précaution et la toxicité liée au bosentan doit être étroitement surveillée chez les patients.
ALCALOÏDES DE L'ERGOT DE SEIGLE		
Ergotamine, dihydroergotamine	↑ concentrations sériques	L'idelalisib ne doit pas être administré concomitamment à l'ergotamine ou la dihydroergotamine.
AGENTS DE MOTILITE GASTRO-INTESTINALE		
Cisapride	↑ concentrations sériques	L'idelalisib ne doit pas être administré concomitamment au cisapride.
GLUCOCORTICOÏDES		
Corticostéroïdes inhalés/administrés par voie nasale : Budésonide, fluticasone	↑ concentrations sériques	Une surveillance clinique est recommandée.
Budésonide par voie orale	↑ concentrations sériques	Une surveillance clinique est recommandée pour contrôler l'éventuelle amplification des signes/symptômes liés aux effets des corticostéroïdes.

Médicament	Effet attendu de l'idelalisib sur la concentration du médicament	Recommandation clinique concernant l'administration concomitante de l'idelalisib
INHIBITEURS DE L'HMG-CoA RÉDUCTASE		
Lovastatine, simvastatine	↑ concentrations sériques	L'idelalisib ne doit pas être administré concomitamment à la lovastatine ou la simvastatine.
Atorvastatine	↑ concentrations sériques	Une surveillance clinique est recommandée et une réduction de la dose initiale d'atorvastatine peut être envisagée. Un passage sous pravastatine, rosuvastatine ou pitavastatine peut également être envisagé.
IMMUNOSUPPRESSEURS		
Ciclosporine, sirolimus, tacrolimus	↑ concentrations sériques	Une surveillance thérapeutique est recommandée.
AGONISTES BÊTA-ADRÉNERGIQUES INHALÉS		
Salmétérol	↑ concentrations sériques	L'administration simultanée de salmétérol et d'idelalisib n'est pas recommandée. L'administration concomitante pourrait entraîner une augmentation du risque d'événements indésirables cardiovasculaires associés au salmétérol, notamment d'allongement de l'intervalle QT, de palpitations et de tachycardie sinusale.
INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTÉRASE		
Sildénafil	↑ concentrations sériques	Pour l'hypertension artérielle pulmonaire : L'idelalisib ne doit pas être administré concomitamment au sildénafil.
Tadalafil	↑ concentrations sériques	La administration concomitante du tadalafil et de l'idelalisib doit se faire avec précaution, en envisageant notamment une réduction de la dose.
Sildénafil, tadalafil	↑ concentrations sériques	Pour le dysfonctionnement érectile : Une prudence particulière est requise et une réduction de la dose peut être envisagée en cas de prescription du sildénafil ou du tadalafil avec l'idelalisib, accompagnée d'une surveillance renforcée des événements indésirables.

Médicament	Effet attendu de l'idelalisib sur la concentration du médicament	Recommandation clinique concernant l'administration concomitante de l'idelalisib
SÉDATIFS/HYPNOTIQUES		
Midazolam (oral), triazolam	↑ concentrations sériques	L'idelalisib ne doit pas être administré concomitamment au midazolam (oral) ou triazolam.
Buspirone, clorazébate, diazépam, estazolam, flurazépam, zolpidem	↑ concentrations sériques	Une surveillance de la concentration des sédatifs/hypnotiques est recommandée et une réduction de la dose peut être envisagée.

Substrats du CYP2C8

In vitro, l'idelalisib était à la fois inhibiteur et inducteur du CYP2C8, mais on ignore si cela se traduit ou non par un effet *in vivo* sur les substrats du CYP2C8. Il est conseillé de faire preuve de prudence en cas d'utilisation de Zydelig avec des médicaments substrats du CYP2C8, à marge thérapeutique étroite (paclitaxel).

Substrats des enzymes inductibles (p. ex., CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 et UGT)

In vitro, l'idelalisib était un inducteur de plusieurs enzymes et le risque d'une diminution de l'exposition aux substrats des enzymes inductibles telles que le CYP2C9, le CYP2C19, le CYP2B6 et l'UGT, et donc d'une réduction de leur efficacité, ne peut être exclu. Il est conseillé de faire preuve de prudence en cas d'utilisation de Zydelig avec des médicaments substrats de ces enzymes, à marge thérapeutique étroite (warfarine, phénytoïne, S-méphénytoïne).

Substrats de la BCRP, de l'OATP1B1, de l'OATP1B3 et de la P-gp

L'administration concomitante de doses multiples d'idelalisib à 150 mg deux fois par jour chez des sujets sains a conduit à des niveaux d'exposition à la rosuvastatine (ASC [IC à 90 %] : 87 ; 121) et à la digoxine (ASC [IC à 90 %] : 98 ; 111) comparables, suggérant que l'idelalisib n'inhibe pas de manière cliniquement pertinente la BCRP, l'OATP1B1/1B3 ou la P-gp systémique. Le risque d'inhibition de la P-gp dans le tractus gastro-intestinal, pouvant conduire à une augmentation de l'exposition aux substrats sensibles à la P-gp intestinale tels que le dabigatran étexilate, ne peut être exclu.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

D'après les observations effectuées chez l'animal, l'idelalisib pourrait être nocif pour le fœtus. Les femmes doivent éviter de débuter une grossesse pendant la prise de Zydelig et jusqu'à 1 mois après la fin du traitement. Les femmes en âge de procréer doivent donc utiliser une contraception hautement efficace pendant la prise de Zydelig et jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement. On ne sait pas actuellement si l'idelalisib peut ou non réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux, les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux doivent donc recourir en complément à une méthode barrière comme seconde forme de contraception.

Grossesse

Les données sont très limitées sur l'utilisation de l'idelalisib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Zydelig n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

L'excrétion de l'idelalisib et de ses métabolites dans le lait maternel n'est pas connue.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement par Zydelig.

Fertilité

Aucune donnée chez l'homme n'est disponible concernant les effets de l'idelalisib sur la fertilité. Les études effectuées chez l'animal indiquent qu'il existe un risque d'effets délétères de l'idelalisib sur la fertilité et le développement fœtal (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Zydelig n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'évaluation des effets indésirables s'appuie sur deux études de phase 3 (étude 312-0116 et étude 312-0119) et six études de phase 1 et 2. L'étude 312-0116 était une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo au cours de laquelle 110 sujets atteints de LLC déjà traitée précédemment ont reçu idelalisib + rituximab. Par ailleurs, 86 sujets de cette étude qui avaient été randomisés pour recevoir placebo + rituximab ont ensuite reçu l'idelalisib en monothérapie dans le cadre d'une étude d'extension (étude 312-0117). L'étude 312-0119 était une étude randomisée, contrôlée, en ouvert, au cours de laquelle 173 sujets atteints de LLC déjà traitée précédemment ont reçu idelalisib + ofatumumab. Les études de phase 1 et 2 ont évalué la sécurité d'emploi de l'idelalisib au total chez 535 sujets atteints d'hémopathies malignes, dont 399 ont reçu l'idelalisib (toutes doses confondues) en monothérapie et 136 ont reçu l'idelalisib en association à un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab ou ofatumumab).

Tableau répertoriant les effets indésirables

Le tableau 2 présente les effets indésirables rapportés avec l'idelalisib utilisé seul ou en association à des anticorps monoclonaux anti-CD20 (rituximab ou ofatumumab). Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2 : Effets indésirables rapportés au cours des études cliniques menées chez des sujets atteints d'hémopathies malignes traités par l'idelalisib

Effet indésirable	Tous grades confondus	Grade ≥ 3
<i>Infections et infestations</i>		
Infections (dont pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i> et infection à CMV)*	Très fréquent	Très fréquent
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>		
Neutropénie	Très fréquent	Très fréquent
Lymphocytose**	Très fréquent	Fréquent
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>		
Pneumopathie	Fréquent	Fréquent
Pneumopathie organisée	Peu fréquent	Peu fréquent
<i>Affections gastro-intestinales</i>		
Diarrhée/colite	Très fréquent	Très fréquent
<i>Affections hépatobiliaires</i>		
Transaminases élevées	Très fréquent	Très fréquent
Lésion hépatocellulaire	Fréquent	Fréquent
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		
Éruption***	Très fréquent	Fréquent
Syndrome de Stevens-Johnson/ Syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique)	Rare	Rare
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>		
Fièvre	Très fréquent	Fréquent
<i>Investigations</i>		
Triglycérides élevés	Très fréquent	Fréquent

* Inclut les infections opportunistes ainsi que les infections bactériennes et virales, telles que la pneumonie, la bronchite et la septicémie.

** La lymphocytose induite par l'idelalisib ne doit pas être considérée comme une progression de la maladie en l'absence d'autres manifestations cliniques (voir rubrique 5.1).

*** Inclut les termes préférentiels suivants : érythrodermie, éruption, éruption érythémateuse, éruption généralisée, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, affection de la peau et éruption desquamative.

Description de certains effets indésirables particuliers

Infections (voir rubrique 4.4)

Globalement, dans des essais cliniques menés avec l'idelalisib, des infections, dont des infections de grades 3 et 4, ont été observées à une fréquence plus élevée chez les patients traités dans les bras idelalisib, comparativement aux patients des groupes contrôles. Les infections du système respiratoire et les événements septiques étaient les plus fréquemment rapportés. Dans de nombreux cas, l'agent pathogène n'a pas été identifié. Cependant, des agents pathogènes responsables d'infections conventionnelles et opportunistes, dont la PPJ et l'infection à CMV, ont été identifiés. Presque toutes les infections de type PPJ, y compris celles d'issue fatale, sont survenues en l'absence d'une prophylaxie contre la PPJ. Des cas de PPJ ont été observés après l'arrêt du traitement par idelalisib.

Éruption

Les cas d'éruption ont été généralement d'intensité légère à modérée et ont entraîné l'interruption du traitement chez environ 1,7 % des sujets. Au cours des études 312-0116/0117 et 312-0119, des cas d'éruption (décrits sous les termes d'érythrodermie, éruption, éruption érythémateuse, éruption généralisée, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse et affection de la peau) se sont produits chez 28,3 % des sujets ayant reçu l'idelalisib + un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab ou ofatumumab) et chez 7,7 % de ceux ayant reçu uniquement un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab ou ofatumumab). Parmi ces sujets, l'éruption a été de grade 3 chez 4,9 % de ceux ayant reçu l'idelalisib + un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab ou

ofatumumab) et chez 1,0 % de ceux ayant reçu uniquement un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab ou ofatumumab) ; aucun sujet n'a présenté un événement indésirable de grade 4. L'éruption s'est généralement résorbée avec un traitement (p. ex., stéroïdes topiques et/ou oraux, diphenhydramine) et après l'arrêt du traitement à l'étude dans les cas sévères (voir rubrique 5.3, Phototoxicité).

Syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) (voir rubrique 4.4)

De rares cas de syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome de Lyell ont été rapportés lors de l'administration concomitante d'idelalisib et d'autres médicaments connus pour être associés à ce type de syndromes (bendamustine, rituximab, allopurinol et amoxicilline). Les cas de syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell sont apparus dans le mois qui a suivi le début de l'administration de l'association médicamenteuse et ont évolué vers une issue fatale.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration – voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, les signes de toxicité doivent être surveillés chez le patient (voir rubrique 4.8). Le traitement d'un surdosage de Zydelig consiste en une prise en charge générale incluant une surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, autres agents antinéoplasiques, Code ATC : [L01XX47](#)

Mécanisme d'action

L'idelalisib inhibe la phosphatidylinositol 3-kinase p110 δ (PI3K δ), qui est hyperactive dans les tumeurs malignes à cellules B et joue un rôle majeur dans de multiples voies de signalisation à l'origine de la prolifération, la survie, la migration et la rétention des cellules tumorales dans les tissus lymphoïdes et la moelle osseuse. L'idelalisib est un inhibiteur sélectif de la fixation de l'adénosine-5'-triphosphate (ATP) sur le domaine catalytique de la PI3K δ , ce qui entraîne une inhibition de la phosphorylation du phosphatidylinositol, un messenger secondaire lipidique essentiel, et empêche la phosphorylation de l'Akt (protéine kinase B).

L'idelalisib induit l'apoptose et inhibe la prolifération des lignées cellulaires issues des lymphocytes B tumoraux et des cellules tumorales primitives. Grâce à l'inhibition de la signalisation induite par les chimiokines CXCL12 et CXCL13 via respectivement les récepteurs de chimiokines CXCR4 et CXCR5, l'idelalisib inhibe la migration et la rétention des lymphocytes B tumoraux au sein du micro-environnement tumoral, y compris les tissus lymphoïdes et la moelle osseuse.

Les études cliniques n'ont pas identifié de rationnel mécanistique en lien avec le développement d'une résistance au traitement par idelalisib. Aucune investigation complémentaire dans ce domaine n'est planifiée dans le cadre des études actuelles portant sur les hémopathies malignes B.

Effets pharmacodynamiques

Électrocardiographiques

Les effets de l'idelalisib (150 mg et 400 mg) sur l'intervalle QT/QTc ont été évalués dans le cadre d'une étude croisée contrôlée contre placebo et contre comparateur actif (moxifloxacine 400 mg) menée chez 40 sujets sains. À une dose correspondant à 2,7 fois la dose maximale recommandée, l'idelalisib n'a pas entraîné d'allongement de l'intervalle QT/QTc (c.-à-d., < 10 ms).

Lymphocytose

Après l'instauration de l'idelalisib, une augmentation temporaire de la numération des lymphocytes (c.-à-d. augmentation ≥ 50 % par rapport aux valeurs initiales et numération des lymphocytes supérieure à 5 000/ μ l) a été observée. Ce phénomène se produit chez environ deux tiers des patients atteints de LLC recevant l'idelalisib en monothérapie et un quart des patients atteints de LLC recevant un traitement par idelalisib en association. La lymphocytose isolée apparaît généralement lors des 2 premières semaines du traitement par idelalisib, et est souvent associée à une diminution de la lymphadénopathie. Cette lymphocytose observée est un effet pharmacodynamique et ne doit pas être considérée comme une progression de la maladie en l'absence d'autres manifestations cliniques.

Efficacité clinique dans la leucémie lymphoïde chronique

Idelalisib en association au rituximab

L'étude 312-0116 était une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 220 sujets atteints de LLC déjà traitée précédemment ayant besoin d'un traitement mais chez lesquels la chimiothérapie cytotoxique était considérée comme non appropriée. Les sujets ont été randomisés selon un ratio de 1:1 pour recevoir 8 cycles de rituximab (premier cycle à 375 mg/m² de surface corporelle, cycles suivants à 500 mg/m² de surface corporelle) en association à un placebo oral pris deux fois par jour ou avec l'idelalisib 150 mg pris deux fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

L'âge médian était de 71 ans (intervalle : 47 à 92 ans), 78,2 % des sujets étant âgés de plus de 65 ans ; 65,5 % étaient de sexe masculin et 90,0 % étaient caucasiens ; 64,1 % avaient un stade III ou IV selon la classification de Rai et 55,9 % un stade C selon la classification de Binet. Des facteurs pronostiques cytogénétiques défavorables étaient présents chez la plupart des sujets : 43,2 % présentaient une délétion chromosomique 17p et/ou une mutation de la protéine suppresseur de tumeur 53 (*TP53*) et 83,6 % une *IGHV* (région variable de la chaîne lourde des immunoglobulines) non mutée. Le délai médian entre le diagnostic de LLC et la randomisation était de 8,5 ans. Les sujets avaient un score CIRS médian de 8 (*Cumulative Illness Rating Scale*). Le nombre médian de traitements antérieurs était de 3,0. Presque tous les sujets (95,9 %) avaient reçu antérieurement des anticorps monoclonaux anti-CD20. Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (SSP). Les résultats d'efficacité sont résumés dans les tableaux 3 et 4. La figure 1 représente la courbe de Kaplan-Meier correspondant à la SSP.

En comparaison au traitement par rituximab + placebo, le traitement par idelalisib + rituximab a entraîné des améliorations statistiquement et cliniquement significatives du bien-être physique, social et fonctionnel, ainsi que des scores aux sous-échelles spécifiques à la leucémie du questionnaire FACT-LEU (*Functional Assessment of Cancer Therapy: Leukaemia*), et des améliorations statistiquement et cliniquement significatives de l'anxiété, de la dépression et d'activités courantes mesurées par le questionnaire EQ-5D (*EuroQoL-5 Dimensions*).

Tableau 3 : Résultats d'efficacité issus de l'étude 312-0116

	Idelalisib + R N = 110	Placebo + R N = 110
SSP Médiane (mois) (IC à 95 %)	19,4 (12,3 ; NA)	6,5 (4,0 ; 7,3)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,15 (0,09 ; 0,24)	
Valeur de <i>p</i>	< 0,0001	
TRG* n (%) (IC à 95 %)	92 (83,6 %) (75,4 ; 90,0)	17 (15,5 %) (9,3 ; 23,6)
Odds ratio (IC à 95 %)	27,76 (13,40 ; 57,49)	
Valeur de <i>p</i>	< 0,0001	
Taux de réponse ganglionnaire** n/N (%) (IC à 95 %)	102/106 (96,2 %) (90,6 ; 99,0)	7/104 (6,7 %) (2,7 ; 13,4)
Odds ratio (IC à 95 %)	225,83 (65,56 ; 777,94)	
Valeur de <i>p</i>	< 0,0001	
SG[^] Médiane (mois) (IC à 95 %)	NA (NA ; NA)	20,8 (14,8 ; NA)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,34 (0,19 ; 0,60)	
Valeur de <i>p</i>	0,0001	

IC : intervalle de confiance ; R : rituximab ; n : nombre de sujets répondeurs ; N : nombre de sujets par groupe ; NA : non atteint. Les analyses de la SSP, du taux de réponse globale (TRG) et du taux de réponse ganglionnaire s'appuyaient sur l'évaluation réalisée par un comité indépendant de revue.

* Le TRG est défini comme la proportion de sujets ayant obtenu une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP) selon les critères de réponse du NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) établis en 2013 et selon les critères de Cheson (2012).

** Le taux de réponse ganglionnaire est défini comme la proportion de sujets ayant présenté une diminution $\geq 50\%$ de la somme des produits des diamètres perpendiculaires les plus longs des lésions de référence. Seuls les sujets pour lesquels l'évaluation de départ et au moins 1 évaluation exploitable ultérieure étaient disponibles, ont été inclus dans cette analyse.

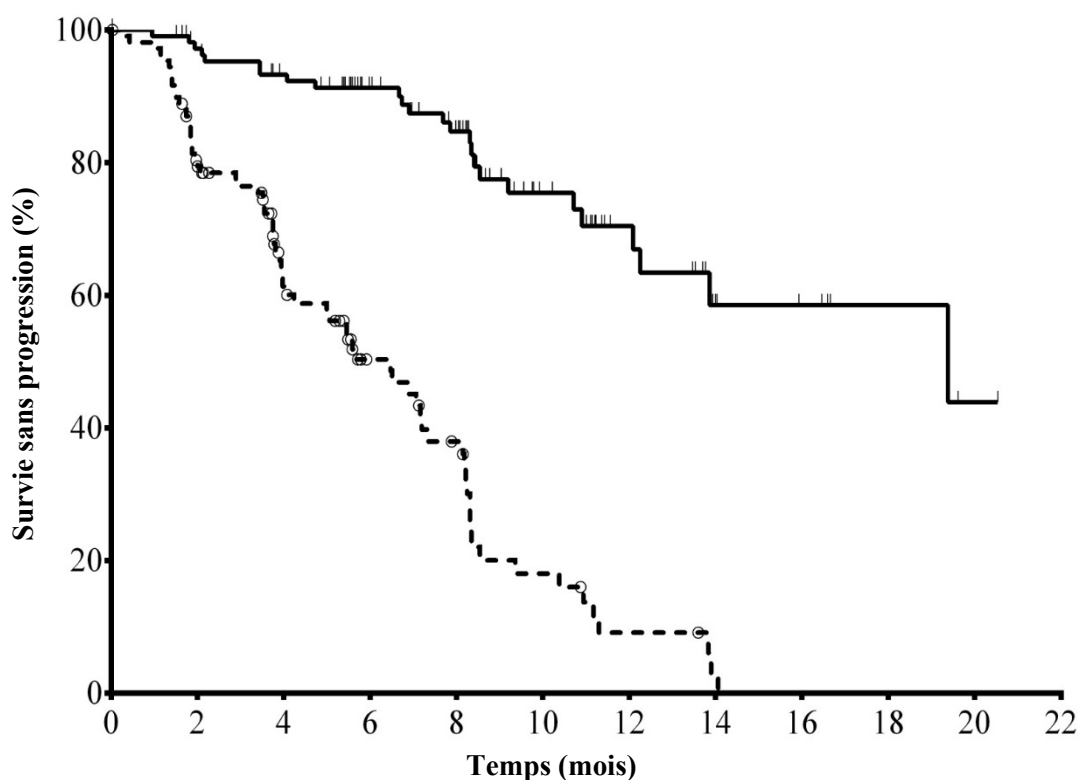
[^] L'analyse de la survie globale (SG) inclut les données provenant des sujets ayant reçu le placebo + R au cours de l'étude 312-0116 et ayant ensuite reçu l'idelalisib dans le cadre d'une étude d'extension, sur la base d'une analyse en intention de traiter.

Tableau 4 : Récapitulatif de la SSP et des taux de réponse dans les sous-groupes prédéfinis de l'étude 312-0116

	Idelalisib + R N = 46	Placebo + R N = 49
Délétion 17p/mutation TP53		
SSP médiane (mois) (IC à 95 %)	NA (12,3 ; NA)	4,0 (3,7 ; 5,7)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,13 (0,07 ; 0,27)	
TRG (IC à 95 %)	84,8 % (71,1 ; 93,7)	12,2 % (4,6 ; 24,8)
IGHV non mutée	N = 91	N = 93
SSP médiane (mois) (IC à 95 %)	19,4 (13,9 ; NA)	5,6 (4,0 ; 7,2)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,14 (0,08 ; 0,23)	
TRG (IC à 95 %)	82,4 % (73,0 ; 89,6)	15,1 % (8,5 ; 24,0)
Âge ≥ 65 ans	N = 89	N = 83
SSP médiane (mois) (IC à 95 %)	19,4 (12,3 ; NA)	5,7 (4,0 ; 7,3)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,14 (0,08 ; 0,25)	
TRG (IC à 95 %)	84,3 % (75,0 ; 91,1)	16,9 % (9,5 ; 26,7)

IC : intervalle de confiance ; R : rituximab ; N : nombre de sujets par groupe ; NA : non atteint

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP dans l'étude 312-0116 (population en intention de traiter)



N à risque (événements)

Idelalisib + R	110 (0)	101 (3)	93 (7)	73 (9)	59 (14)	31 (19)	20 (21)	9 (24)	7 (24)	4 (24)	1 (25)	0 (25)
Placebo + R	110 (0)	84 (21)	48 (38)	29 (46)	20 (53)	9 (63)	4 (67)	1 (69)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)

Ligne continue : idelalisib + R (N = 110), ligne pointillée : placebo + R (N = 110)

R : rituximab ; N : nombre de sujets par groupe

L'analyse de la SSP s'appuyait sur l'évaluation réalisée par un comité indépendant de revue. Pour les sujets du groupe traité par placebo + R, le récapitulatif inclut les données recueillies jusqu'à la première administration de l'idelalisib dans une étude d'extension.

L'étude 101-08/99 a inclus 64 sujets atteints de LLC non préalablement traitée, dont 5 atteints de lymphome lymphocytaire (LL). Les sujets ont reçu l'idelalisib 150 mg deux fois par jour et 375 mg/m² de surface corporelle de rituximab par semaine (8 doses au total). Le TRG a été de 96,9 %, dont 12 RC (18,8 %) et 50 RP (78,1 %), incluant 3 RC et 6 RP chez des sujets présentant une délétion 17p et/ou une mutation *TP53* et 2 RC et 34 RP chez des sujets exempts de mutation au niveau de l'*IGHV*. La durée de réponse (DR) médiane n'a pas été atteinte.

Idelalisib en association à l'ofatumumab

L'étude 312-0119 était une étude de phase 3, randomisée, en ouvert, multicentrique, en groupes parallèles, menée chez 261 sujets atteints de LLC déjà traitée précédemment, présentant une lymphadénopathie mesurable, ayant besoin d'un traitement et dont la LLC a progressé moins de 24 mois après la fin du dernier traitement. Les sujets ont été randomisés selon un ratio de 2:1 pour recevoir 150 mg d'idelalisib deux fois par jour et 12 perfusions d'ofatumumab pendant 24 semaines ou uniquement 12 perfusions d'ofatumumab pendant 24 semaines. Lors de la première perfusion, l'ofatumumab a été administré à la dose de 300 mg, puis à la dose de 1 000 mg dans le groupe idelalisib + ofatumumab ou à la dose de 2 000 mg dans le groupe ofatumumab uniquement, 1 fois par semaine (7 doses au total), puis toutes les 4 semaines (4 doses au total). L'idelalisib a été pris jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

L'âge médian était de 68 ans (intervalle : 61 à 74 ans), 64,0 % des sujets étant âgés de plus de 65 ans ; 71,3 % étaient de sexe masculin et 84,3 % étaient caucasiens ; 63,6 % avaient un stade III ou IV selon

la classification de Rai et 58,2 % un stade C selon la classification de Binet. Des facteurs pronostiques cytogénétiques défavorables étaient présents chez la plupart des sujets : 39,5 % présentaient une délétion chromosomique 17p et/ou une mutation *TP53* et 78,5 % une *IGHV* non mutée. Le délai médian depuis le diagnostic était de 7,7 ans. Les sujets avaient un score CIRS médian de 4. Le nombre médian de traitements antérieurs était de 3,0. Le critère d'évaluation principal était la SSP. Les résultats d'efficacité sont résumés dans les tableaux 5 et 6. La figure 2 représente la courbe de Kaplan-Meier correspondant à la SSP.

Tableau 5 : Résultats d'efficacité issus de l'étude 312-0119

	Idelalisib + O N = 174	Ofatumumab N = 87
SSP Médiane (mois) (IC à 95 %)	16,3 (13,6 ; 17,8)	8,0 (5,7 ; 8,2)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,27 (0,19 ; 0,39)	
Valeur de <i>p</i>	< 0,0001	
TRG* n (%) (IC à 95 %)	131 (75,3 %) (68,2 ; 81,5)	16 (18,4 %) (10,9 ; 28,1)
Odds ratio (IC à 95 %)	15,94 (7,8 ; 32,58)	
Valeur de <i>p</i>	< 0,0001	
Taux de réponse ganglionnaire** n/N (%) (IC à 95 %)	153/164 (93,3 %) (88,3 ; 96,6)	4/81 (4,9 %) (1,4 ; 12,2)
Odds ratio (IC à 95 %)	486,96 (97,91 ; 2 424,85)	
Valeur de <i>p</i>	< 0,0001	
SG Médiane (mois) (IC à 95 %)	20,9 (20,9 ; NA)	19,4 (16,9 ; NA)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,74 (0,44 ; 1,25)	
Valeur de <i>p</i>	0,27	

IC : intervalle de confiance ; O : ofatumumab ; n : nombre de sujets répondeurs ; N : nombre de sujets par groupe ; NA : non atteint. Les analyses de la SSP, du taux de réponse globale (TRG) et du taux de réponse ganglionnaire s'appuyaient sur l'évaluation réalisée par un comité indépendant de revue.

* Le TRG est défini comme la proportion de sujets ayant obtenu une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP), et ayant conservé leur réponse pendant au moins 8 semaines.

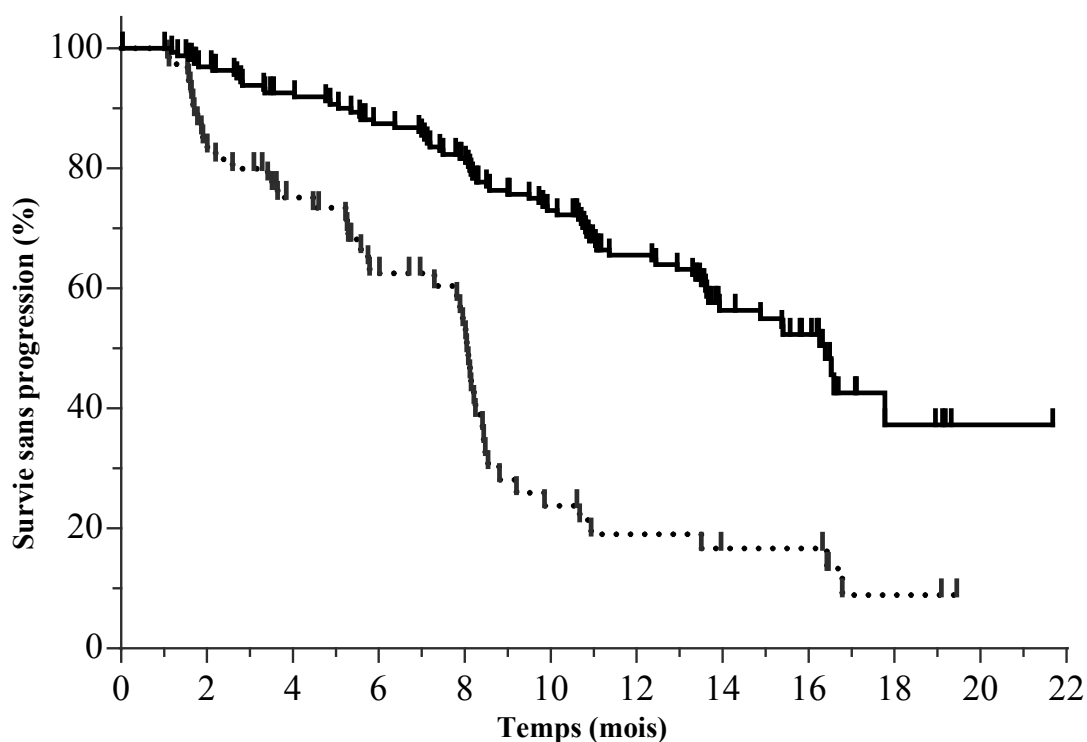
** Le taux de réponse ganglionnaire est défini comme la proportion de sujets ayant présenté une diminution $\geq 50\%$ de la somme des produits des diamètres perpendiculaires les plus longs des lésions de référence. Seuls les sujets pour lesquels l'évaluation de départ et au moins 1 évaluation exploitable ultérieure étaient disponibles, ont été inclus dans cette analyse.

Tableau 6 : Récapitulatif de la SSP et des taux de réponse dans les sous-groupes prédéfinis de l'étude 312-0119

	Idelalisib + O	Ofatumumab
Délétion 17p/mutation <i>TP53</i>	N = 70	N = 33
SSP médiane (mois) (IC à 95 %)	13,7 (11,0 ; 17,8)	5,8 (4,5 ; 8,4)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,32 (0,18 ; 0,57)	
TRG (IC à 95 %)	72,9 % (60,9 ; 82,8)	15,2 % (5,1 ; 31,9)
<i>IGHV</i> non mutée	N = 137	N = 68
SSP médiane (mois) (IC à 95 %)	14,9 (12,4 ; 17,8)	7,3 (5,3 ; 8,1)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,25 (0,17 ; 0,38)	
TRG (IC à 95 %)	74,5 % (66,3 ; 81,5)	13,2 % (6,2 ; 23,6)
Âge ≥ 65 ans	N = 107	N = 60
SSP médiane (mois) (IC à 95 %)	16,4 (13,4 ; 17,8)	8,0 (5,6 ; 8,4)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,30 (0,19 ; 0,47)	
TRG (IC à 95 %)	72,0 % (62,5 ; 80,2)	18,3 % (9,5 ; 30,4)

IC : intervalle de confiance ; O : ofatumumab ; N : nombre de sujets par groupe

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP dans l'étude 312-0119 (population en intention de traiter)



N à risque (événements)

Idelalisib + O	174 (0)	162 (6)	151 (13)	140 (22)	129 (31)	110 (45)	82 (57)	44 (67)	37 (70)	7 (76)	1 (76)	0 (76)
Ofatumumab	87 (0)	60 (14)	47 (21)	34 (30)	26 (34)	11 (49)	8 (51)	6 (52)	6 (52)	2 (54)	0 (54)	0 (54)

Ligne continue : idelalisib + O (N = 174), ligne pointillée : ofatumumab (N = 87)

O : ofatumumab ; N : nombre de sujets par groupe

Efficacité clinique dans le lymphome folliculaire

La sécurité et l'efficacité de l'idelalisib ont été évaluées au cours d'une étude clinique multicentrique à un seul bras (étude 101-09) menée chez 125 sujets atteints de lymphome non hodgkinien indolent (LNHi) à cellules B, dont : LF, n = 72 ; LL, n = 28 ; lymphome lymphoplasmocytaire/macroglobulinémie de Waldenström (LLP/MW), n = 10 et lymphome de la zone marginale (LZM), n = 15. Tous les sujets étaient réfractaires au rituximab et 124 des 125 sujets étaient réfractaires à au moins un agent alkylant. Au total, 112 sujets (89,6 %) étaient réfractaires au dernier traitement reçu avant l'entrée dans l'étude.

Sur les 125 sujets inclus, 80 (64 %) étaient de sexe masculin ; l'âge médian était de 64 ans (intervalle : 33 à 87 ans) et 110 (89 %) étaient caucasiens. Les sujets ont reçu 150 mg d'idelalisib par voie orale deux fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

Le critère d'évaluation principal était le TRG, défini comme la proportion de sujets ayant obtenu une RC ou une RP (sur la base des critères de réponse révisés pour le lymphome malin [Cheson]) et, chez les sujets atteints de macroglobulinémie de Waldenström, une réponse mineure (RM) (sur la base de l'évaluation de la réponse pour la macroglobulinémie de Waldenström [Owen]). La DR constituait un critère d'évaluation secondaire et était définie comme le délai entre la première réponse documentée (RC, RP ou RM) et la première progression de la maladie ou le décès quelle qu'en soit la cause. Le tableau 7 récapitule les résultats d'efficacité obtenus.

Tableau 7 : Récapitulatif des réponses obtenues chez les sujets atteints de LF traités par l'idelalisib (évaluation du comité indépendant de revue)

Paramètre	Sujets de l'étude n (%)
TRG (lymphome folliculaire)* IC à 95 %	39 (54,2) 42,0 – 66,0
TRG (ensemble des sujets)* IC à 95 %	71 (56,8) 47,6 – 65,6
Catégorie de réponse (lymphome folliculaire)* RC	6 (8,3)
RP	33 (45,8)

IC : intervalle de confiance ; n : nombre de sujets répondeurs

* Réponse telle que déterminée par un comité indépendant de revue, où TRG = réponses complètes (RC) + réponses partielles (RP).

La DR médiane pour l'ensemble des sujets a été de 12,5 mois (12,5 mois pour les sujets atteints de LL et non atteinte pour les sujets atteints de LF, de LLP/MW et de LZM). Parmi les 122 sujets dont les ganglions lymphatiques étaient mesurables à la fois au début de l'étude et ultérieurement, 67 sujets (54,9 %) ont obtenu une diminution ≥ 50 % de la somme des produits des diamètres (SPD) des lésions de référence par rapport au début de l'étude. Parmi les sujets n'ayant pas répondu au traitement, 10 (8,0 %) ont présenté une progression de la maladie comme meilleur résultat et 2 (1,6 %) n'étaient pas évaluable. La SG médiane, lors du suivi à long terme effectué chez l'ensemble des 125 sujets, a été de 20,3 mois.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'idelalisib dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement des tumeurs à cellules B matures (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après l'administration orale d'une dose unique d'idelalisib, les pics de concentration plasmatique ont été observés 2 à 4 heures après administration avec des aliments et 0,5 à 1,5 heure après administration à jeun.

Après administration de 150 mg d'idelalisib deux fois par jour, la C_{max} et l'ASC moyennes (intervalle) à l'équilibre ont été respectivement de 1 953 ng/mL (272 ; 3 905) et 10 439 ng•h/mL (2 349 ; 29 315) pour l'idelalisib et de 4 039 ng/mL (669 ; 10 897) et 39 744 ng•h/mL (6 002 ; 119 770) pour le GS-563117. L'exposition plasmatique (C_{max} et ASC) à l'idelalisib est approximativement dose-proportionnelle aux doses comprises entre 50 mg et 100 mg et moins que dose-proportionnelle au-delà de 100 mg.

Effets des aliments

En comparaison à une administration à jeun, l'administration d'une formulation de l'idelalisib en gélule avec un repas à forte teneur lipidique n'a entraîné aucune modification de la C_{max} et a donné lieu à une augmentation de 36 % de l'ASC_{inf} moyenne. L'idelalisib peut être administré indifféremment avec ou sans nourriture.

Distribution

Aux concentrations observées dans la pratique clinique, l'idelalisib se lie aux protéines plasmatiques humaines à hauteur de 93 % à 94 %. Le rapport moyen entre les concentrations sanguine/plasmatique est d'environ 0,5. Le volume de distribution apparent de l'idelalisib (moyenne) est d'environ 96 L.

Biotransformation

L'idelalisib est principalement métabolisé par l'intermédiaire de l'aldéhyde oxydase et, dans une moindre mesure, par l'intermédiaire du CYP3A et de l'UGT1A4. Le métabolite principal et le seul métabolite circulant, le GS-563117, est inactif vis-à-vis de la PI3Kδ.

Élimination

La demi-vie d'élimination terminale de l'idelalisib a été de 8,2 heures (intervalle : 1,9 ; 37,2) et la clairance apparente de l'idelalisib a été de 14,9 L/h (intervalle : 5,1 ; 63,8) à la suite de l'administration orale de 150 mg d'idelalisib deux fois par jour. À la suite de l'administration orale d'une dose unique de 150 mg d'idelalisib marqué au ¹⁴C, environ 78 % et 15 % ont été excrétés respectivement dans les selles et les urines. L'idelalisib sous forme inchangée a représenté 23 % de la radioactivité totale retrouvée dans les urines sur une période de 48 heures et 12 % de la radioactivité totale retrouvée dans les selles sur une période de 144 heures.

Données d'interactions *in vitro*

Les données *in vitro* ont indiqué que l'idelalisib n'est inhibiteur ni des enzymes de métabolisation CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A ou UGT1A1, ni des transporteurs que sont l'OAT1, l'OAT3 ou l'OCT2.

Le GS-563117 n'est inhibiteur ni des enzymes de métabolisation CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou UGT1A1, ni des transporteurs P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 ou OCT2.

Populations particulières

Sexe et origine ethnique

Les analyses pharmacocinétiques de population ont indiqué que le sexe et l'origine ethnique n'avaient aucun effet cliniquement pertinent sur l'exposition à l'idelalisib ou au GS-563117.

Personnes âgées

Les analyses pharmacocinétiques de population ont indiqué que l'âge n'avait aucun effet cliniquement pertinent sur l'exposition à l'idelalisib ou au GS-563117, y compris chez des sujets âgés (65 ans et plus), comparée à des sujets plus jeunes.

Insuffisance rénale

Une étude des propriétés pharmacocinétiques et de la sécurité d'emploi de l'idelalisib a été réalisée chez des sujets sains et des sujets atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr estimée de 15 à 29 mL/min). À la suite de l'administration d'une dose unique de 150 mg, aucune modification cliniquement pertinente de l'exposition à l'idelalisib ou au GS-563117 n'a été observée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale sévère par comparaison avec les sujets sains.

Insuffisance hépatique

Une étude des propriétés pharmacocinétiques et de la sécurité d'emploi de l'idelalisib a été réalisée chez des sujets sains et des sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh classe B) ou sévère (Child-Pugh classe C). À la suite de l'administration d'une dose unique de 150 mg, l'ASC de l'idelalisib (totale, c.-à-d. lié plus non lié) a été environ 60 % plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance modérée et sévère par comparaison avec les sujets témoins appariés. L'ASC de l'idelalisib (non lié), après prise en compte des différences en matière de liaison aux protéines, a été environ 80 % (1,8 fois) plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance modérée et environ 152 % (2,5 fois) plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance sévère par comparaison avec les sujets témoins appariés.

Population pédiatrique

Les propriétés pharmacocinétiques de l'idelalisib chez les sujets pédiatriques n'ont pas été établies (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicologie en administration répétée

L'idelalisib a induit une déplétion lymphoïde dans la rate, le thymus, les ganglions lymphatiques et le tissu lymphoïde associé à l'intestin. En règle générale, les régions dépendantes des lymphocytes B ont été davantage affectées que les régions dépendantes des lymphocytes T. Chez le rat, l'idelalisib est capable d'inhiber la réponse des anticorps dépendante des lymphocytes T. Cependant, l'idelalisib n'a pas inhibé la réponse normale de l'hôte à *Staphylococcus aureus* et n'a pas exacerbé l'effet myélosuppresseur du cyclophosphamide. L'idelalisib n'est pas considéré comme ayant une large activité immunosuppressive.

L'idelalisib a induit des modifications inflammatoires aussi bien chez le rat que chez le chien. Lors des études effectuées chez le rat et le chien sur une durée allant jusqu'à 4 semaines, des cas de nécrose hépatique ont été observés à des niveaux d'exposition respectivement 7 et 5 fois supérieurs à l'exposition chez l'être humain, sur la base de l'ASC. Des élévations des transaminases sériques ont été corrélées à une nécrose hépatique chez le chien, mais n'ont pas été observées chez le rat. Aucune insuffisance hépatique, ni aucune élévation chronique des transaminases n'a été observée chez le rat ou le chien lors des études menées sur 13 semaines et sur des durées plus longues.

Génotoxicité

L'idelalisib n'a pas induit de mutations lors du test de mutagenèse microbienne (Ames), ne s'est pas montré clastogène lors du test d'aberration chromosomique *in vitro* sur des lymphocytes du sang périphérique humain, et n'a pas eu d'effet génotoxique lors du test du micronoyau effectué *in vivo* chez le rat.

Cancérogénicité

Le potentiel de cancérogénicité de l'idelalisib a été évalué au cours d'une étude de 26 semaines chez la souris transgénique RasH2 et d'une étude de 2 ans chez le rat. L'idelalisib n'était pas cancérogène chez la souris à des expositions jusqu'à 1,4/7,9 fois (mâles/femelles) supérieures à celles des patients atteints d'hémopathies malignes ayant reçu la dose recommandée de 150 mg deux fois par jour. Un effet dose-dépendant de survenue de tumeurs des cellules des îlots pancréatiques a été observé à une incidence faible chez le rat à des expositions jusqu'à 0,4 fois supérieures à celles de l'homme à la dose recommandée. Ce résultat n'a pas été retrouvé chez la rate à une marge d'exposition de 0,62.

Toxicité sur la reproduction et le développement

Lors d'une étude sur le développement embryo-fœtal chez le rat, une augmentation des pertes post-implantation, des malformations (absence des vertèbres coccygiennes et, dans certains cas, également des vertèbres sacrées), des anomalies du squelette et une réduction du poids corporel fœtal ont été observées. Les malformations ont été observées à des niveaux d'exposition 12 fois supérieurs à l'exposition chez l'être humain, sur la base de l'ASC. Les effets sur le développement embryo-fœtal n'ont pas été étudiés chez une seconde espèce.

Une dégénérescence des tubules séminifères des testicules a été observée lors des études en administration répétée sur 2 à 13 semaines effectuées chez le chien et le rat, mais pas lors des études menées sur 26 semaines et sur des durées plus longues. Lors d'une étude sur la fertilité chez le rat mâle, une réduction du poids des épидидymes et des testicules a été observée mais aucun effet indésirable sur l'accouplement ou la fertilité, ni aucune dégénérescence ou perte au niveau de la spermatogenèse n'a été observé. Aucun effet sur la fertilité des femelles n'a été constaté chez le rat.

Phototoxicité

L'évaluation du potentiel phototoxique sur la lignée cellulaire BALB/c 3T3 (fibroblastes d'embryons de souris) n'a pas été concluante pour l'idelalisib en raison de la cytotoxicité observée au cours du test *in vitro*. Le métabolite principal, le GS-563117, peut renforcer la phototoxicité lorsque les cellules sont exposées simultanément à des rayons UVA. Il existe un risque potentiel que l'idelalisib, par l'intermédiaire de son métabolite principal, le GS-563117, puisse provoquer une photosensibilité chez les patients traités.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline
Hydroxypropylcellulose (E463)
Croscarmellose sodique
Carboxyméthylamidon sodique
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Alcool polyvinylique (E1203)
Macrogol 3350 (E1521)
Dioxyde de titane (E171)
Talc (E553B)
Jaune orangé S (E110)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD), équipé d'une fermeture de sécurité enfant en polypropylène, contenant 60 comprimés pelliculés et un tampon de polyester.

Chaque boîte contient 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/938/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 18 septembre 2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zydelig 150 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'idelalisib.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé rose, de forme ovale, de 10,0 mm par 6,8 mm de dimensions et portant l'inscription gravée « GSI » sur une face et « 150 » sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Zydelig est indiqué en association à un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab ou ofatumumab) pour le traitement de patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) :

- ayant reçu au moins un traitement antérieur (voir rubrique 4.4), ou
- comme traitement de première intention en présence d'une délétion 17p ou d'une mutation *TP53* chez les patients qui ne sont éligibles à aucun autre traitement (voir rubrique 4.4).

Zydelig est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire à deux lignes de traitement antérieures (voir rubrique 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Zydelig doit être instauré par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Posologie

La dose recommandée de Zydelig est de 150 mg, par voie orale, deux fois par jour. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

Si le patient oublie de prendre une dose de Zydelig et s'en aperçoit dans les 6 heures suivant l'heure de prise habituelle, il doit prendre la dose oubliée dès que possible et poursuivre le traitement selon le schéma posologique normal. Si le patient oublie de prendre une dose et s'en aperçoit plus de 6 heures après, il ne doit pas prendre la dose oubliée, mais simplement poursuivre le traitement selon le schéma posologique habituel.

Ajustement posologique

Transaminases hépatiques élevées

Le traitement par Zydelig doit être suspendu en cas d'élévation de grade 3 ou 4 des aminotransférases (alanine aminotransférase [ALAT]/aspartate aminotransférase [ASAT] > 5 × limite supérieure de la

normale [LSN]). Une fois les valeurs revenues à un niveau de grade 1 ou inférieur (ALAT/ASAT $\leq 3 \times$ LSN), le traitement peut être repris à la dose de 100 mg deux fois par jour.

Si l'événement ne se reproduit pas, la dose peut être à nouveau augmentée à 150 mg deux fois par jour à la discrétion du médecin traitant.

Si l'événement se reproduit, le traitement par Zydelig doit être suspendu jusqu'au retour à des valeurs de grade 1 ou inférieures, après quoi une reprise du traitement à la dose de 100 mg deux fois par jour peut être envisagée à la discrétion du médecin (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Diarrhée/colite

Le traitement par Zydelig doit être suspendu en cas de diarrhée/colite de grade 3 ou 4. Une fois la diarrhée/colite revenue à un niveau de grade 1 ou inférieur, le traitement peut être repris à la dose de 100 mg deux fois par jour. Si la diarrhée/colite ne se reproduit pas, la dose peut être à nouveau augmentée à 150 mg deux fois par jour à la discrétion du médecin traitant (voir rubrique 4.8).

Pneumopathie

Le traitement par Zydelig doit être suspendu en cas de suspicion de pneumopathie. Une fois la pneumopathie résolue et si une remise sous traitement est appropriée, la reprise du traitement à la dose de 100 mg deux fois par jour peut être envisagée. Le traitement par Zydelig doit être définitivement arrêté en cas de pneumopathie symptomatique modérée ou sévère ou de pneumopathie organisée (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Éruption

Le traitement par Zydelig doit être suspendu en cas d'éruption de grade 3 ou 4. Une fois l'éruption revenue à un niveau de grade 1 ou inférieur, le traitement peut être repris à la dose de 100 mg deux fois par jour. Si l'éruption ne se reproduit pas, la dose peut être à nouveau augmentée à 150 mg deux fois par jour à la discrétion du médecin traitant (voir rubrique 4.8).

Neutropénie

Le traitement par Zydelig doit être suspendu chez les patients dont le nombre absolu de Polynucléaires Neutrophiles (PNN) est inférieur à $500/\text{mm}^3$. Le nombre absolu de PNN doit être surveillé au moins une fois par semaine jusqu'à obtention d'un nombre absolu de PNN $\geq 500/\text{mm}^3$; le traitement pourra alors être repris à une dose de 100 mg deux fois par jour (voir rubrique 4.4).

Nombre absolu de PNN entre 1 000 et 1 500/mm^3	Nombre absolu de PNN entre 500 et 1 000/mm^3	Nombre absolu de PNN < 500/mm^3
Poursuivre le traitement par Zydelig.	Poursuivre le traitement par Zydelig. Surveiller le nombre absolu de PNN au moins une fois par semaine.	Arrêter la prise de Zydelig. Surveiller le nombre absolu de PNN au moins une fois par semaine jusqu'à obtention d'un nombre absolu de PNN $\geq 500/\text{mm}^3$, puis reprendre le traitement par Zydelig à la dose de 100 mg deux fois par jour.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique spécifique n'est nécessaire chez les patients âgés (≥ 65 ans) (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lors de l'instauration du traitement par Zydelig chez des patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée mais une surveillance renforcée des effets indésirables est recommandée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Les données disponibles sont insuffisantes pour donner des recommandations de posologie pour des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de l'administration de Zydelig dans cette population et une surveillance renforcée des effets indésirables est recommandée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Zydelig chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Zydelig doit être administré par voie orale. Il doit être indiqué aux patients d'avaler le comprimé entier. Le comprimé pelliculé ne doit être ni mâché, ni écrasé. Le comprimé pelliculé peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Infections graves

Le traitement par Zydelig ne doit pas être initié chez des patients présentant tout signe d'infection systémique d'origine bactérienne, fongique ou virale.

Des infections graves et fatales, dont des infections opportunistes telles que la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PPJ) et des infections à cytomégalovirus (CMV), ont été rapportées avec l'idelalisib. Par conséquent, tous les patients doivent recevoir une prophylaxie contre la PPJ, et ce tout au long du traitement par idelalisib, puis pendant 2 à 6 mois après l'interruption du traitement. La durée de la prophylaxie post-traitement reposera sur l'évaluation clinique, en tenant compte des facteurs de risque du patient, tels qu'un traitement concomitant par corticostéroïdes et/ou une neutropénie prolongée (voir rubrique 4.8).

Les signes et symptômes respiratoires doivent être surveillés tout au long du traitement chez tous les patients. Ceux-ci doivent être prévenus de la nécessité de signaler immédiatement tout nouveau symptôme respiratoire.

Une surveillance clinique et biologique d'une infection à CMV est recommandée chez les patients dont la sérologie à CMV est positive au début du traitement par idelalisib ou chez ceux ayant des signes évocateurs d'antécédents d'infection à CMV. Les patients présentant une virémie à CMV sans signes cliniques d'infection à CMV associés, doivent faire l'objet d'une surveillance renforcée. Chez les patients présentant une virémie à CMV et des signes cliniques d'infection à CMV, l'interruption du traitement par idelalisib doit être envisagée jusqu'à la résolution de l'infection. S'il est estimé que les bénéfices de la reprise du traitement par idelalisib sont supérieurs aux risques, un traitement préemptif contre l'infection à CMV doit être envisagé.

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été rapportés chez des patients traités par idelalisib ayant reçu ou recevant concomitamment des traitements immunosuppresseurs qui ont été associés à la LEMP. Les médecins doivent envisager la possibilité d'une LEMP lors de l'établissement du diagnostic différentiel chez les patients présentant nouvellement des signes ou symptômes neurologiques, cognitifs ou comportementaux, ou une aggravation de ces signes ou symptômes. Si une LEMP est suspectée, une évaluation diagnostique appropriée doit être réalisée et le traitement doit être suspendu jusqu'à ce que le diagnostic de LEMP soit exclu. En cas de doute, la

consultation d'un neurologue et la réalisation d'examen diagnostiques appropriés pour la LEMP, incluant une IRM de préférence avec produit de contraste, un dosage de l'ADN du virus JC dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et des examens neurologiques répétés, doivent être considérées.

Neutropénie

Des neutropénies de grade 3 ou 4 liées au traitement, dont des neutropénies fébriles, ont été rapportées chez des patients traités par idelalisib. La numération globulaire doit être surveillée chez tous les patients au moins toutes les 2 semaines pendant les 6 premiers mois de traitement par idelalisib, et au moins une fois par semaine chez les patients pour lesquels le nombre absolu de PNN est inférieur à $1\ 000/\text{mm}^3$ (voir rubrique 4.2).

Hépatotoxicité

Des élévations de grade 3 et 4 des ALAT et des ASAT ($> 5 \times \text{LSN}$) ont été observées au cours des études cliniques menées avec l'idelalisib. Des cas de lésion hépatocellulaire y compris d'insuffisance hépatique ont également été rapportés. Les élévations des transaminases ont généralement été observées dans les 12 premières semaines du traitement et étaient réversibles à l'interruption du traitement (voir rubrique 4.2). Chez les patients pour lesquels l'idelalisib a été réintroduit à dose réduite, les ALAT/ASAT ont à nouveau augmenté chez 26 % d'entre eux. En cas d'élévation des ALAT/ASAT au grade 3 ou 4, le traitement par Zydelig doit être suspendu et la fonction hépatique doit être surveillée. Le traitement peut être repris à une dose inférieure une fois les valeurs revenues au niveau de grade 1 ou inférieur (ALAT/ASAT $\leq 3 \times \text{LSN}$).

Les taux d'ALAT, d'ASAT et de bilirubine totale doivent être contrôlés chez tous les patients toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois du traitement, puis selon la situation clinique. Si des élévations de grade 2 ou plus des ALAT et/ou ASAT sont observées, les taux d'ALAT, d'ASAT et de bilirubine totale des patients doivent faire l'objet d'un contrôle hebdomadaire jusqu'à ce que les valeurs reviennent à un niveau de grade 1 ou inférieur.

Diarrhée/colite

Des cas de colite sévère liée au médicament se sont produits relativement tardivement (plusieurs mois) après le début du traitement, avec parfois une aggravation rapide, mais se sont résolus en quelques semaines après l'arrêt du traitement et l'instauration d'un traitement symptomatique (p. ex., agents anti-inflammatoires tels que le budésonide à enrobage gastro-résistant).

L'expérience est très limitée concernant le traitement des patients présentant des antécédents de maladie inflammatoire de l'intestin.

Pneumopathie et pneumopathie organisée

Des cas de pneumopathie et de pneumopathie organisée (certains d'issue fatale) ont été rapportés avec l'idelalisib. Chez les patients présentant des événements pulmonaires graves, l'idelalisib doit être interrompu et le patient doit être évalué à la recherche d'une étiologie explicative. Si une pneumopathie symptomatique modérée ou sévère ou une pneumopathie organisée est diagnostiquée, un traitement approprié doit être instauré et l'idelalisib doit être définitivement arrêté.

Syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique)

Des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome de Lyell avec une issue fatale ont été rapportés lors de l'administration concomitante d'idelalisib et d'autres médicaments connus pour être associés à ce type de syndromes. Si un syndrome de Stevens-Johnson ou un syndrome de Lyell est suspecté, le traitement par l'idelalisib doit être immédiatement arrêté et le patient doit être traité en conséquence.

Inducteurs du CYP3A

L'exposition à l'idelalisib peut être réduite en cas d'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A tels que la rifampicine, la phénytoïne, le millepertuis (*Hypericum perforatum*) ou la carbamazépine. Dans la mesure où une réduction des concentrations plasmatiques de l'idelalisib peut entraîner une diminution de l'efficacité, l'administration concomitante de Zydelig et d'inducteurs modérés ou puissants du CYP3A doit être évitée (voir rubrique 4.5).

Substrats du CYP3A

Le métabolite principal de l'idelalisib, le GS-563117, est un puissant inhibiteur du CYP3A4. L'idelalisib est donc susceptible d'interagir avec les médicaments qui sont métabolisés par le CYP3A, ce qui peut entraîner une augmentation des concentrations sériques de l'autre médicament (voir rubrique 4.5). Lorsque l'idelalisib est administré concomitamment à d'autres médicaments, il convient de consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'autre produit afin de connaître les recommandations relatives à son administration concomitante à des inhibiteurs du CYP3A4. Un traitement concomitant par l'idelalisib et des substrats du CYP3A qui peuvent entraîner des effets indésirables graves et/ou engageant le pronostic vital (p. ex., alfuzosine, amiodarone, cisapride, pimozide, quinidine, ergotamine, dihydroergotamine, quétiapine, lovastatine, simvastatine, sildénafil, midazolam, triazolam) doit être évité et d'autres médicaments moins sensibles à l'inhibition du CYP3A4 doivent être utilisés si possible.

Insuffisance hépatique

Il est recommandé d'effectuer une surveillance renforcée des effets indésirables chez les patients atteints d'insuffisance hépatique car une augmentation de l'exposition est attendue chez cette population, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Aucun patient atteint d'insuffisance hépatique sévère n'a été inclus au cours des études cliniques menées avec l'idelalisib. La prudence est recommandée lors de l'administration de Zydelig dans cette population.

Hépatite chronique

L'idelalisib n'a pas été étudié chez les patients atteints d'hépatite chronique active, y compris l'hépatite virale. La prudence est de rigueur lors de l'administration de Zydelig chez des patients atteints d'hépatite active.

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception hautement efficace pendant la prise de l'idelalisib et jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.6). Les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux doivent recourir en complément à une méthode barrière comme seconde forme de contraception, dans la mesure où l'on ne sait pas actuellement si l'idelalisib peut ou non réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'idelalisib est principalement métabolisé par l'intermédiaire de l'aldéhyde oxydase et, dans une moindre mesure, par l'intermédiaire du CYP3A et par glucuroconjugaison (UGT1A4). Son métabolite principal est le GS-563117, qui n'est pas actif d'un point de vue pharmacologique. L'idelalisib et le GS-563117 sont des substrats de la P-gp et de la BCRP.

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'idelalisib

Inducteurs du CYP3A

Une étude clinique sur les interactions médicamenteuses a montré que l'administration concomitante d'une dose unique de 150 mg d'idelalisib et de rifampicine (un puissant inducteur du CYP3A) entraînait une réduction d'environ 75 % de l'ASC_{inf} de l'idelalisib. L'administration concomitante de Zydelig et d'inducteurs modérés ou puissants du CYP3A tels que la rifampicine, la phénytoïne, le millepertuis ou la carbamazépine doit être évitée car elle peut entraîner une diminution de l'efficacité (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs du CYP3A/de la P-gp

Une étude clinique sur les interactions médicamenteuses a montré que l'administration concomitante d'une dose unique de 400 mg d'idelalisib et de kétoconazole à la dose de 400 mg une fois par jour (un puissant inhibiteur du CYP3A, de la P-gp et de la BCRP) entraînait une augmentation de 26 % de la C_{max} et une augmentation de 79 % de l'ASC_{inf} de l'idelalisib. Aucun ajustement posologique initial de l'idelalisib n'est jugé nécessaire en cas d'administration avec des inhibiteurs du CYP3A/de la P-gp mais une surveillance renforcée des effets indésirables est recommandée.

Effets de l'idelalisib sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Substrats du CYP3A

Le métabolite principal de l'idelalisib, le GS-563117, est un puissant inhibiteur du CYP3A. Une étude clinique sur les interactions médicamenteuses a montré que l'administration concomitante de l'idelalisib et du midazolam (un substrat sensible du CYP3A) entraînait une augmentation d'environ 140 % de la C_{max} et une augmentation d'environ 440 % de l' ASC_{inf} du midazolam dues à l'inhibition du CYP3A par le GS-563117. L'administration concomitante de l'idelalisib avec des substrats du CYP3A peut augmenter l'exposition systémique à ces médicaments et amplifier ou prolonger leurs effets thérapeutiques et indésirables. *In vitro*, l'inhibition du CYP3A4 a été irréversible et il est donc attendu que le retour à une activité enzymatique normale prenne plusieurs jours après l'arrêt de l'administration de l'idelalisib.

Les interactions potentielles entre l'idelalisib et des médicaments administrés concomitamment qui sont des substrats du CYP3A sont présentées dans le tableau 1 (le symbole « ↑ » indique une augmentation). Cette liste n'est pas exhaustive et n'est fournie qu'à titre indicatif. De façon générale, il convient de consulter le RCP des autres produits afin de connaître les recommandations relatives à leur co-administration concomitante à des inhibiteurs du CYP3A4 (voir rubrique 4.4).

Tableau 1 : Interactions entre l'idelalisib et d'autres médicaments qui sont des substrats du CYP3A

Médicament	Effet attendu de l'idelalisib sur la concentration du médicament	Recommandation clinique concernant l'administration concomitante de l'idelalisib
ANTAGONISTES DES RECEPTEURS ALPHA-1 ADRENERGIQUES		
Alfuzosine	↑ concentrations sériques	L'idelalisib ne doit pas être administré concomitamment à l'alfuzosine.
ANALGÉSIFIQUES		
Fentanyl, alfentanil, méthadone, buprénorphine/naloxone	↑ concentrations sériques	Une surveillance attentive des effets indésirables (p. ex., dépression respiratoire, sédation) est recommandée.
ANTIARYTHMIQUES		
Amiodarone, quinidine	↑ concentrations sériques	L'idelalisib ne doit pas être administré concomitamment à l'amiodarone ou la quinidine.
Bépridil, disopyramide, lidocaïne	↑ concentrations sériques	Une surveillance clinique est recommandée.
AGENTS ANTI-CANCÉREUX		
Inhibiteurs de la tyrosine kinase tels que le dasatinib et le nilotinib, ainsi que la vincristine et la vinblastine	↑ concentrations sériques	Une surveillance attentive de la tolérance de ces agents anti-cancéreux est recommandée.
ANTICOAGULANTS		
Warfarine	↑ concentrations sériques	Il est recommandé de surveiller le rapport normalisé international (INR) pendant l'administration concomitante et après l'arrêt du traitement par l'idelalisib.
ANTICONSULSIVANTS		
Carbamazépine	↑ concentrations sériques	Les concentrations de l'anticonvulsivant doivent être surveillées.

Médicament	Effet attendu de l'idelalisib sur la concentration du médicament	Recommandation clinique concernant l'administration concomitante de l'idelalisib
ANTIDÉPRESSEURS		
Trazodone	↑ concentrations sériques	Il est recommandé d'ajuster avec soin la dose de l'antidépresseur et de surveiller la réponse à l'antidépresseur.
ANTIGOUTTEUX		
Colchicine	↑ concentrations sériques	Il peut être nécessaire de réduire la dose de colchicine. L'idelalisib ne doit pas être administré concomitamment à la colchicine chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.
ANTIHYPERTENSEURS		
Amlodipine, diltiazem, félodipine, nifédipine, nicardipine	↑ concentrations sériques	Une surveillance clinique de l'effet thérapeutique et des effets indésirables est recommandée.
ANTI-INFECTIEUX		
Antifongiques		
Kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole	↑ concentrations sériques	Une surveillance clinique est recommandée.
Antimycobactériens		
Rifabutine	↑ concentrations sériques	Une surveillance renforcée des effets indésirables associés à la rifabutine, notamment la neutropénie et l'uvéïte, est recommandée.
Inhibiteurs de protéase du VHC		
Bocéprévir, télaprévir	↑ concentrations sériques	Une surveillance clinique est recommandée.
Antibiotiques macrolides		
Clarithromycine, télithromycine	↑ concentrations sériques	Aucun ajustement de la dose de clarithromycine n'est nécessaire chez les patients présentant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] de 60-90 mL/min). Une surveillance clinique est recommandée chez les patients dont la ClCr est < 90 mL/min. Chez les patients dont la ClCr est < 60 mL/min, l'utilisation d'autres antibactériens doit être envisagée. Une surveillance clinique est recommandée avec la télithromycine.
ANTIPSYCHOTIQUES/NEUROLEPTIQUES		
Quétiapine, pimozide	↑ concentrations sériques	L'idelalisib ne doit pas être administré concomitamment à la quétiapine ou au pimozide. D'autres médicaments, tels que l'olanzapine, peuvent être envisagés.

Médicament	Effet attendu de l'idelalisib sur la concentration du médicament	Recommandation clinique concernant l'administration concomitante de l'idelalisib
ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE L'ENDOTHÉLINE		
Bosentan	↑ concentrations sériques	Le traitement doit se faire avec précaution et la toxicité liée au bosentan doit être étroitement surveillée chez les patients.
ALCALOÏDES DE L'ERGOT DE SEIGLE		
Ergotamine, dihydroergotamine	↑ concentrations sériques	L'idelalisib ne doit pas être administré concomitamment à l'ergotamine ou la dihydroergotamine.
AGENTS DE MOTILITE GASTRO-INTESTINALE		
Cisapride	↑ concentrations sériques	L'idelalisib ne doit pas être administré concomitamment au cisapride.
GLUCOCORTICOÏDES		
Corticostéroïdes inhalés/administrés par voie nasale : Budésonide, fluticasone	↑ concentrations sériques	Une surveillance clinique est recommandée.
Budésonide par voie orale	↑ concentrations sériques	Une surveillance clinique est recommandée pour contrôler l'éventuelle amplification des signes/symptômes liés aux effets des corticostéroïdes.
INHIBITEURS DE L'HMG-CoA RÉDUCTASE		
Lovastatine, simvastatine	↑ concentrations sériques	L'idelalisib ne doit pas être administré concomitamment à la lovastatine ou la simvastatine.
Atorvastatine	↑ concentrations sériques	Une surveillance clinique est recommandée et une réduction de la dose initiale d'atorvastatine peut être envisagée. Un passage sous pravastatine, rosuvastatine ou pitavastatine peut également être envisagé.
IMMUNOSUPPESSEURS		
Ciclosporine, sirolimus, tacrolimus	↑ concentrations sériques	Une surveillance thérapeutique est recommandée.
AGONISTES BÊTA-ADRÉNERGIQUES INHALÉS		
Salmétérol	↑ concentrations sériques	L'administration simultanée de salmétérol et d'idelalisib n'est pas recommandée. L'administration concomitante pourrait entraîner une augmentation du risque d'événements indésirables cardiovasculaires associés au salmétérol, notamment d'allongement de l'intervalle QT, de palpitations et de tachycardie sinusale.

Médicament	Effet attendu de l'idelalisib sur la concentration du médicament	Recommandation clinique concernant l'administration concomitante de l'idelalisib
INHIBITEURS DE LA PHOSPHODIESTÉRASE		
Sildénafil	↑ concentrations sériques	Pour l'hypertension artérielle pulmonaire : L'idelalisib ne doit pas être administré concomitamment au sildénafil.
Tadalafil	↑ concentrations sériques	La administration concomitante du tadalafil et de l'idelalisib doit se faire avec précaution, en envisageant notamment une réduction de la dose.
Sildénafil, tadalafil	↑ concentrations sériques	Pour le dysfonctionnement érectile : Une prudence particulière est requise et une réduction de la dose peut être envisagée en cas de prescription du sildénafil ou du tadalafil avec l'idelalisib, accompagnée d'une surveillance renforcée des événements indésirables.
SÉDATIFS/HYPNOTIQUES		
Midazolam (oral), triazolam	↑ concentrations sériques	L'idelalisib ne doit pas être administré concomitamment au midazolam (oral) ou triazolam.
Buspirone, clorzébate, diazépam, estazolam, flurazépam, zolpidem	↑ concentrations sériques	Une surveillance de la concentration des sédatifs/hypnotiques est recommandée et une réduction de la dose peut être envisagée.

Substrats du CYP2C8

In vitro, l'idelalisib était à la fois inhibiteur et inducteur du CYP2C8, mais on ignore si cela se traduit ou non par un effet *in vivo* sur les substrats du CYP2C8. Il est conseillé de faire preuve de prudence en cas d'utilisation de Zydelig avec des médicaments substrats du CYP2C8, à marge thérapeutique étroite (paclitaxel).

Substrats des enzymes inductibles (p. ex., CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 et UGT)

In vitro, l'idelalisib était un inducteur de plusieurs enzymes et le risque d'une diminution de l'exposition aux substrats des enzymes inductibles telles que le CYP2C9, le CYP2C19, le CYP2B6 et l'UGT, et donc d'une réduction de leur efficacité, ne peut être exclu. Il est conseillé de faire preuve de prudence en cas d'utilisation de Zydelig avec des médicaments substrats de ces enzymes, à marge thérapeutique étroite (warfarine, phénytoïne, S-méphénytoïne).

Substrats de la BCRP, de l'OATP1B1, de l'OATP1B3 et de la P-gp

L'administration concomitante de doses multiples d'idelalisib à 150 mg deux fois par jour chez des sujets sains a conduit à des niveaux d'exposition à la rosuvastatine (ASC [IC à 90 %] : 87 ; 121) et à la digoxine (ASC [IC à 90 %] : 98 ; 111) comparables, suggérant que l'idelalisib n'inhibe pas de manière cliniquement pertinente la BCRP, l'OATP1B1/1B3 ou la P-gp systémique. Le risque d'inhibition de la P-gp dans le tractus gastro-intestinal, pouvant conduire à une augmentation de l'exposition aux substrats sensibles à la P-gp intestinale tels que le dabigatran étexilate, ne peut être exclu.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

D'après les observations effectuées chez l'animal, l'idelalisib pourrait être nocif pour le fœtus. Les femmes doivent éviter de débiter une grossesse pendant la prise de Zydelig et jusqu'à 1 mois après la fin du traitement. Les femmes en âge de procréer doivent donc utiliser une contraception hautement efficace pendant la prise de Zydelig et jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement. On ne sait pas actuellement si l'idelalisib peut ou non réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux, les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux doivent donc recourir en complément à une méthode barrière comme seconde forme de contraception.

Grossesse

Les données sont très limitées sur l'utilisation de l'idelalisib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Zydelig n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

L'excrétion de l'idelalisib et de ses métabolites dans le lait maternel n'est pas connue.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement par Zydelig.

Fertilité

Aucune donnée chez l'homme n'est disponible concernant les effets de l'idelalisib sur la fertilité. Les études effectuées chez l'animal indiquent qu'il existe un risque d'effets délétères de l'idelalisib sur la fertilité et le développement fœtal (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Zydelig n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'évaluation des effets indésirables s'appuie sur deux études de phase 3 (étude 312-0116 et étude 312-0119) et six études de phase 1 et 2. L'étude 312-0116 était une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo au cours de laquelle 110 sujets atteints de LLC déjà traitée précédemment ont reçu idelalisib + rituximab. Par ailleurs, 86 sujets de cette étude qui avaient été randomisés pour recevoir placebo + rituximab ont ensuite reçu l'idelalisib en monothérapie dans le cadre d'une étude d'extension (étude 312-0117). L'étude 312-0119 était une étude randomisée, contrôlée, en ouvert, au cours de laquelle 173 sujets atteints de LLC déjà traitée précédemment ont reçu idelalisib + ofatumumab. Les études de phase 1 et 2 ont évalué la sécurité d'emploi de l'idelalisib au total chez 535 sujets atteints d'hémopathies malignes, dont 399 ont reçu l'idelalisib (toutes doses confondues) en monothérapie et 136 ont reçu l'idelalisib en association à un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab ou ofatumumab).

Tableau répertoriant les effets indésirables

Le tableau 2 présente les effets indésirables rapportés avec l'idelalisib utilisé seul ou en association à des anticorps monoclonaux anti-CD20 (rituximab ou ofatumumab). Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit :

très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2 : Effets indésirables rapportés au cours des études cliniques menées chez des sujets atteints d'hémopathies malignes traités par l'idelalisib

Effet indésirable	Tous grades confondus	Grade ≥ 3
<i>Infections et infestations</i>		
Infections (dont pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i> et infection à CMV)*	Très fréquent	Très fréquent
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>		
Neutropénie	Très fréquent	Très fréquent
Lymphocytose**	Très fréquent	Fréquent
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>		
Pneumopathie	Fréquent	Fréquent
Pneumopathie organisée	Peu fréquent	Peu fréquent
<i>Affections gastro-intestinales</i>		
Diarrhée/colite	Très fréquent	Très fréquent
<i>Affections hépatobiliaires</i>		
Transaminases élevées	Très fréquent	Très fréquent
Lésion hépatocellulaire	Fréquent	Fréquent
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		
Éruption***	Très fréquent	Fréquent
Syndrome de Stevens-Johnson/ Syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique)	Rare	Rare
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>		
Fièvre	Très fréquent	Fréquent
<i>Investigations</i>		
Triglycérides élevés	Très fréquent	Fréquent

* Inclut les infections opportunistes ainsi que les infections bactériennes et virales, telles que la pneumonie, la bronchite et la septicémie.

** La lymphocytose induite par l'idelalisib ne doit pas être considérée comme une progression de la maladie en l'absence d'autres manifestations cliniques (voir rubrique 5.1).

*** Inclut les termes préférentiels suivants : érythrodermie, éruption, éruption érythémateuse, éruption généralisée, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, affection de la peau et éruption desquamative.

Description de certains effets indésirables particuliers

Infections (voir rubrique 4.4)

Globalement, dans des essais cliniques menés avec l'idelalisib, des infections, dont des infections de grades 3 et 4, ont été observées à une fréquence plus élevée chez les patients traités dans les bras idelalisib, comparativement aux patients des groupes contrôles. Les infections du système respiratoire et les événements septiques étaient les plus fréquemment rapportés. Dans de nombreux cas, l'agent pathogène n'a pas été identifié. Cependant, des agents pathogènes responsables d'infections conventionnelles et opportunistes, dont la PPJ et l'infection à CMV, ont été identifiés. Presque toutes les infections de type PPJ, y compris celles d'issue fatale, sont survenues en l'absence d'une prophylaxie contre la PPJ. Des cas de PPJ ont été observés après l'arrêt du traitement par idelalisib.

Éruption

Les cas d'éruption ont été généralement d'intensité légère à modérée et ont entraîné l'interruption du traitement chez environ 1,7 % des sujets. Au cours des études 312-0116/0117 et 312-0119, des cas d'éruption (décrits sous les termes d'érythrodermie, éruption, éruption érythémateuse, éruption généralisée, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse

et affection de la peau) se sont produits chez 28,3 % des sujets ayant reçu l'idelalisib + un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab ou ofatumumab) et chez 7,7 % de ceux ayant reçu uniquement un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab ou ofatumumab). Parmi ces sujets, l'éruption a été de grade 3 chez 4,9 % de ceux ayant reçu l'idelalisib + un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab ou ofatumumab) et chez 1,0 % de ceux ayant reçu uniquement un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab ou ofatumumab) ; aucun sujet n'a présenté un événement indésirable de grade 4. L'éruption s'est généralement résorbée avec un traitement (p. ex., stéroïdes topiques et/ou oraux, diphenhydramine) et après l'arrêt du traitement à l'étude dans les cas sévères (voir rubrique 5.3, Phototoxicité).

Syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) (voir rubrique 4.4)

De rares cas de syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome de Lyell ont été rapportés lors de l'administration concomitante d'idelalisib et d'autres médicaments connus pour être associés à ce type de syndromes (bendamustine, rituximab, allopurinol et amoxicilline). Les cas de syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell sont apparus dans le mois qui a suivi le début de l'administration de l'association médicamenteuse et ont évolué vers une issue fatale.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, les signes de toxicité doivent être surveillés chez le patient (voir rubrique 4.8). Le traitement d'un surdosage de Zydelig consiste en une prise en charge générale incluant une surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, autres agents antinéoplasiques, Code ATC : L01XX47

Mécanisme d'action

L'idelalisib inhibe la phosphatidylinositol 3-kinase p110 δ (PI3K δ), qui est hyperactive dans les tumeurs malignes à cellules B et joue un rôle majeur dans de multiples voies de signalisation à l'origine de la prolifération, la survie, la migration et la rétention des cellules tumorales dans les tissus lymphoïdes et la moelle osseuse. L'idelalisib est un inhibiteur sélectif de la fixation de l'adénosine-5'-triphosphate (ATP) sur le domaine catalytique de la PI3K δ , ce qui entraîne une inhibition de la phosphorylation du phosphatidylinositol, un messenger secondaire lipidique essentiel, et empêche la phosphorylation de l'Akt (protéine kinase B).

L'idelalisib induit l'apoptose et inhibe la prolifération des lignées cellulaires issues des lymphocytes B tumoraux et des cellules tumorales primitives. Grâce à l'inhibition de la signalisation induite par les chimiokines CXCL12 et CXCL13 via respectivement les récepteurs de chimiokines CXCR4 et CXCR5, l'idelalisib inhibe la migration et la rétention des lymphocytes B tumoraux au sein du micro-environnement tumoral, y compris les tissus lymphoïdes et la moelle osseuse.

Les études cliniques n'ont pas identifié de rationnel mécanistique en lien avec le développement d'une résistance au traitement par idelalisib. Aucune investigation complémentaire dans ce domaine n'est planifiée dans le cadre des études actuelles portant sur les hémopathies malignes B.

Effets pharmacodynamiques

Électrocardiographiques

Les effets de l'idelalisib (150 mg et 400 mg) sur l'intervalle QT/QTc ont été évalués dans le cadre d'une étude croisée contrôlée contre placebo et contre comparateur actif (moxifloxacine 400 mg) menée chez 40 sujets sains. À une dose correspondant à 2,7 fois la dose maximale recommandée, l'idelalisib n'a pas entraîné d'allongement de l'intervalle QT/QTc (c.-à-d., < 10 ms).

Lymphocytose

Après l'instauration de l'idelalisib, une augmentation temporaire de la numération des lymphocytes (c.-à-d. augmentation ≥ 50 % par rapport aux valeurs initiales et numération des lymphocytes supérieure à 5 000/ μ l) a été observée. Ce phénomène se produit chez environ deux tiers des patients atteints de LLC recevant l'idelalisib en monothérapie et un quart des patients atteints de LLC recevant un traitement par idelalisib en association. La lymphocytose isolée apparaît généralement lors des 2 premières semaines du traitement par idelalisib, et est souvent associée à une diminution de la lymphadénopathie. Cette lymphocytose observée est un effet pharmacodynamique et ne doit pas être considérée comme une progression de la maladie en l'absence d'autres manifestations cliniques.

Efficacité clinique dans la leucémie lymphoïde chronique

Idelalisib en association au rituximab

L'étude 312-0116 était une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 220 sujets atteints de LLC déjà traitée précédemment ayant besoin d'un traitement mais chez lesquels la chimiothérapie cytotoxique était considérée comme non appropriée. Les sujets ont été randomisés selon un ratio de 1:1 pour recevoir 8 cycles de rituximab (premier cycle à 375 mg/m² de surface corporelle, cycles suivants à 500 mg/m² de surface corporelle) en association à un placebo oral pris deux fois par jour ou avec l'idelalisib 150 mg pris deux fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

L'âge médian était de 71 ans (intervalle : 47 à 92 ans), 78,2 % des sujets étant âgés de plus de 65 ans ; 65,5 % étaient de sexe masculin et 90,0 % étaient caucasiens ; 64,1 % avaient un stade III ou IV selon la classification de Rai et 55,9 % un stade C selon la classification de Binet. Des facteurs pronostiques cytogénétiques défavorables étaient présents chez la plupart des sujets : 43,2 % présentaient une délétion chromosomique 17p et/ou une mutation de la protéine suppresseur de tumeur 53 (*TP53*) et 83,6 % une *IGHV* (région variable de la chaîne lourde des immunoglobulines) non mutée. Le délai médian entre le diagnostic de LLC et la randomisation était de 8,5 ans. Les sujets avaient un score CIRS médian de 8 (*Cumulative Illness Rating Scale*). Le nombre médian de traitements antérieurs était de 3,0. Presque tous les sujets (95,9 %) avaient reçu antérieurement des anticorps monoclonaux anti-CD20. Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (SSP). Les résultats d'efficacité sont résumés dans les tableaux 3 et 4. La figure 1 représente la courbe de Kaplan-Meier correspondant à la SSP.

En comparaison au traitement par rituximab + placebo, le traitement par idelalisib + rituximab a entraîné des améliorations statistiquement et cliniquement significatives du bien-être physique, social et fonctionnel, ainsi que des scores aux sous-échelles spécifiques à la leucémie du questionnaire FACT-LEU (*Functional Assessment of Cancer Therapy: Leukaemia*), et des améliorations statistiquement et cliniquement significatives de l'anxiété, de la dépression et d'activités courantes mesurées par le questionnaire EQ-5D (*EuroQoL-5 Dimensions*).

Tableau 3 : Résultats d'efficacité issus de l'étude 312-0116

	Idelalisib + R N = 110	Placebo + R N = 110
SSP Médiane (mois) (IC à 95 %)	19,4 (12,3 ; NA)	6,5 (4,0 ; 7,3)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,15 (0,09 ; 0,24)	
Valeur de <i>p</i>	< 0,0001	
TRG* n (%) (IC à 95 %)	92 (83,6 %) (75,4 ; 90,0)	17 (15,5 %) (9,3 ; 23,6)
Odds ratio (IC à 95 %)	27,76 (13,40 ; 57,49)	
Valeur de <i>p</i>	< 0,0001	
Taux de réponse ganglionnaire** n/N (%) (IC à 95 %)	102/106 (96,2 %) (90,6 ; 99,0)	7/104 (6,7 %) (2,7 ; 13,4)
Odds ratio (IC à 95 %)	225,83 (65,56 ; 777,94)	
Valeur de <i>p</i>	< 0,0001	
SG[^] Médiane (mois) (IC à 95 %)	NA (NA ; NA)	20,8 (14,8 ; NA)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,34 (0,19 ; 0,60)	
Valeur de <i>p</i>	0,0001	

IC : intervalle de confiance ; R : rituximab ; n : nombre de sujets répondeurs ; N : nombre de sujets par groupe ; NA : non atteint. Les analyses de la SSP, du taux de réponse globale (TRG) et du taux de réponse ganglionnaire s'appuyaient sur l'évaluation réalisée par un comité indépendant de revue.

* Le TRG est défini comme la proportion de sujets ayant obtenu une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP) selon les critères de réponse du NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) établis en 2013 et selon les critères de Cheson (2012).

** Le taux de réponse ganglionnaire est défini comme la proportion de sujets ayant présenté une diminution $\geq 50\%$ de la somme des produits des diamètres perpendiculaires les plus longs des lésions de référence. Seuls les sujets pour lesquels l'évaluation de départ et au moins 1 évaluation exploitable ultérieure étaient disponibles, ont été inclus dans cette analyse.

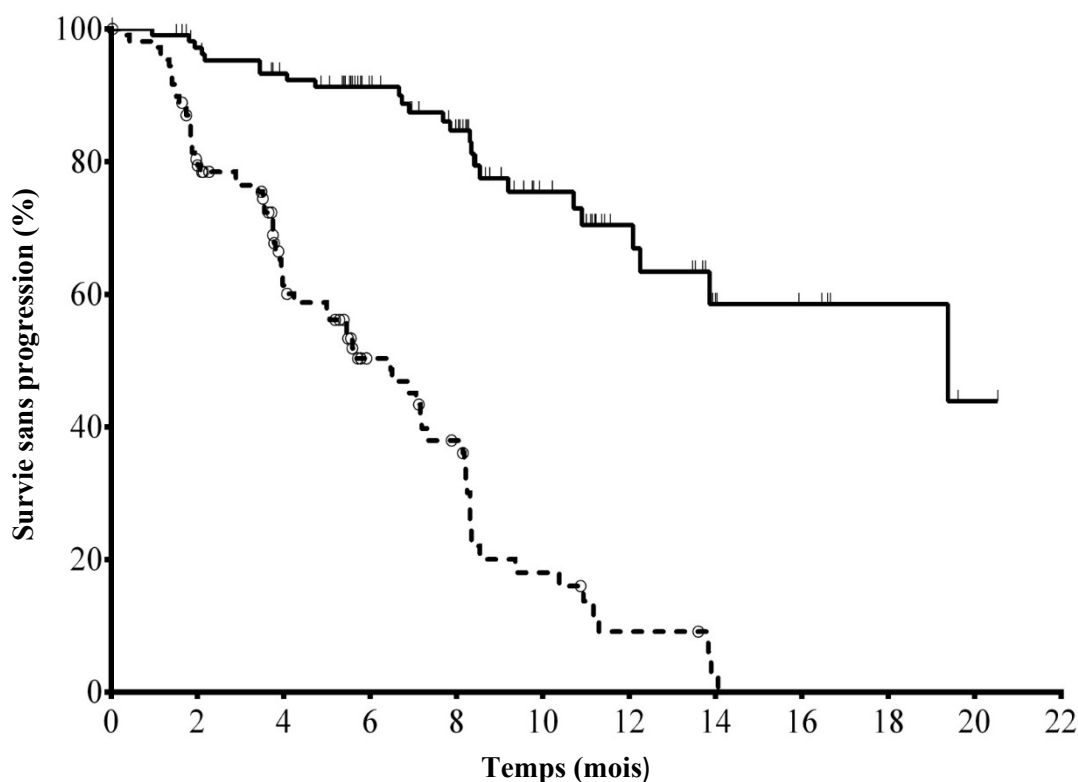
[^] L'analyse de la survie globale (SG) inclut les données provenant des sujets ayant reçu le placebo + R au cours de l'étude 312-0116 et ayant ensuite reçu l'idelalisib dans le cadre d'une étude d'extension, sur la base d'une analyse en intention de traiter.

Tableau 4 : Récapitulatif de la SSP et des taux de réponse dans les sous-groupes prédéfinis de l'étude 312-0116

	Idelalisib + R N = 46	Placebo + R N = 49
Délétion 17p/mutation TP53		
SSP médiane (mois) (IC à 95 %)	NA (12,3 ; NA)	4,0 (3,7 ; 5,7)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,13 (0,07 ; 0,27)	
TRG (IC à 95 %)	84,8 % (71,1 ; 93,7)	12,2 % (4,6 ; 24,8)
IGHV non mutée	N = 91	N = 93
SSP médiane (mois) (IC à 95 %)	19,4 (13,9 ; NA)	5,6 (4,0 ; 7,2)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,14 (0,08 ; 0,23)	
TRG (IC à 95 %)	82,4 % (73,0 ; 89,6)	15,1 % (8,5 ; 24,0)
Âge ≥ 65 ans	N = 89	N = 83
SSP médiane (mois) (IC à 95 %)	19,4 (12,3 ; NA)	5,7 (4,0 ; 7,3)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,14 (0,08 ; 0,25)	
TRG (IC à 95 %)	84,3 % (75,0 ; 91,1)	16,9 % (9,5 ; 26,7)

IC : intervalle de confiance ; R : rituximab ; N : nombre de sujets par groupe ; NA : non atteint

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP dans l'étude 312-0116 (population en intention de traiter)



N à risque (événements)

Idelalisib + R	110 (0)	101 (3)	93 (7)	73 (9)	59 (14)	31 (19)	20 (21)	9 (24)	7 (24)	4 (24)	1 (25)	0 (25)
Placebo + R	110 (0)	84 (21)	48 (38)	29 (46)	20 (53)	9 (63)	4 (67)	1 (69)	0 (70)	0 (70)	0 (70)	0 (70)

Ligne continue : idelalisib + R (N = 110), ligne pointillée : placebo + R (N = 110)

R : rituximab ; N : nombre de sujets par groupe

L'analyse de la SSP s'appuyait sur l'évaluation réalisée par un comité indépendant de revue. Pour les sujets du groupe traité par placebo + R, le récapitulatif inclut les données recueillies jusqu'à la première administration de l'idelalisib dans une étude d'extension.

L'étude 101-08/99 a inclus 64 sujets atteints de LLC non préalablement traitée, dont 5 atteints de lymphome lymphocytaire (LL). Les sujets ont reçu l'idelalisib 150 mg deux fois par jour et 375 mg/m² de surface corporelle de rituximab par semaine (8 doses au total). Le TRG a été de 96,9 %, dont 12 RC (18,8 %) et 50 RP (78,1 %), incluant 3 RC et 6 RP chez des sujets présentant une délétion 17p et/ou une mutation *TP53* et 2 RC et 34 RP chez des sujets exempts de mutation au niveau de l'*IGHV*. La durée de réponse (DR) médiane n'a pas été atteinte.

Idelalisib en association à l'ofatumumab

L'étude 312-0119 était une étude de phase 3, randomisée, en ouvert, multicentrique, en groupes parallèles, menée chez 261 sujets atteints de LLC déjà traitée précédemment, présentant une lymphadénopathie mesurable, ayant besoin d'un traitement et dont la LLC a progressé moins de 24 mois après la fin du dernier traitement. Les sujets ont été randomisés selon un ratio de 2:1 pour recevoir 150 mg d'idelalisib deux fois par jour et 12 perfusions d'ofatumumab pendant 24 semaines ou uniquement 12 perfusions d'ofatumumab pendant 24 semaines. L'ofatumumab a été administré à la dose de 300 mg lors de la première perfusion, puis à la dose de 1 000 mg dans le groupe idelalisib + ofatumumab ou à la dose de 2 000 mg dans le groupe ofatumumab uniquement, 1 fois par semaine (7 doses au total), puis toutes les 4 semaines (4 doses au total). L'idelalisib a été pris jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

L'âge médian était de 68 ans (intervalle : 61 à 74 ans), 64,0 % des sujets étant âgés de plus de 65 ans ; 71,3 % étaient de sexe masculin et 84,3 % étaient caucasiens ; 63,6 % avaient un stade III ou IV selon la classification de Rai et 58,2 % un stade C selon la classification de Binet. Des facteurs pronostiques cytogénétiques défavorables étaient présents chez la plupart des sujets : 39,5 % présentaient une délétion chromosomique 17p et/ou une mutation *TP53* et 78,5 % une *IGHV* non mutée. Le délai médian depuis le diagnostic était de 7,7 ans. Les sujets avaient un score CIRS médian de 4. Le nombre médian de traitements antérieurs était de 3,0. Le critère d'évaluation principal était la SSP. Les résultats d'efficacité sont résumés dans les tableaux 5 et 6. La figure 2 représente la courbe de Kaplan-Meier correspondant à la SSP.

Tableau 5 : Résultats d'efficacité issus de l'étude 312-0119

	Idelalisib + O N = 174	Ofatumumab N = 87
SSP Médiane (mois) (IC à 95 %)	16,3 (13,6 ; 17,8)	8,0 (5,7 ; 8,2)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,27 (0,19 ; 0,39)	
Valeur de <i>p</i>	< 0,0001	
TRG* n (%) (IC à 95 %)	131 (75,3 %) (68,2 ; 81,5)	16 (18,4 %) (10,9 ; 28,1)
Odds ratio (IC à 95 %)	15,94 (7,8 ; 32,58)	
Valeur de <i>p</i>	< 0,0001	
Taux de réponse ganglionnaire** n/N (%) (IC à 95 %)	153/164 (93,3 %) (88,3 ; 96,6)	4/81 (4,9 %) (1,4 ; 12,2)
Odds ratio (IC à 95 %)	486,96 (97,91 ; 2 424,85)	
Valeur de <i>p</i>	< 0,0001	
SG Médiane (mois) (IC à 95 %)	20,9 (20,9 ; NA)	19,4 (16,9 ; NA)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,74 (0,44 ; 1,25)	
Valeur de <i>p</i>	0,27	

IC : intervalle de confiance ; O : ofatumumab ; n : nombre de sujets répondeurs ; N : nombre de sujets par groupe ; NA : non atteint. Les analyses de la SSP, du taux de réponse globale (TRG) et du taux de réponse ganglionnaire s'appuyaient sur l'évaluation réalisée par un comité indépendant de revue.

* Le TRG est défini comme la proportion de sujets ayant obtenu une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP), et ayant conservé leur réponse pendant au moins 8 semaines.

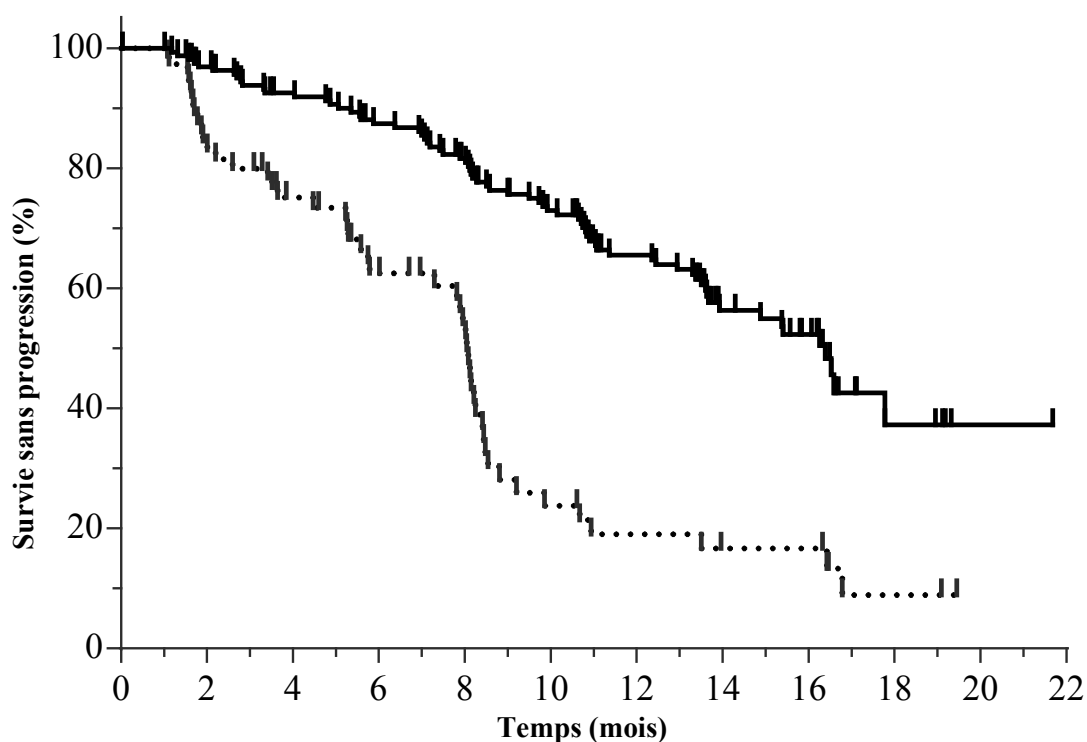
** Le taux de réponse ganglionnaire est défini comme la proportion de sujets ayant présenté une diminution $\geq 50\%$ de la somme des produits des diamètres perpendiculaires les plus longs des lésions de référence. Seuls les sujets pour lesquels l'évaluation de départ et au moins 1 évaluation exploitable ultérieure étaient disponibles, ont été inclus dans cette analyse.

Tableau 6 : Récapitulatif de la SSP et des taux de réponse dans les sous-groupes prédéfinis de l'étude 312-0119

	Idelalisib + O N = 70	Ofatumumab N = 33
Délétion 17p/mutation <i>TP53</i>		
SSP médiane (mois) (IC à 95 %)	13,7 (11,0 ; 17,8)	5,8 (4,5 ; 8,4)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,32 (0,18 ; 0,57)	
TRG (IC à 95 %)	72,9 % (60,9 ; 82,8)	15,2 % (5,1 ; 31,9)
<i>IGHV</i> non mutée	N = 137	N = 68
SSP médiane (mois) (IC à 95 %)	14,9 (12,4 ; 17,8)	7,3 (5,3 ; 8,1)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,25 (0,17 ; 0,38)	
TRG (IC à 95 %)	74,5 % (66,3 ; 81,5)	13,2 % (6,2 ; 23,6)
Âge ≥ 65 ans	N = 107	N = 60
SSP médiane (mois) (IC à 95 %)	16,4 (13,4 ; 17,8)	8,0 (5,6 ; 8,4)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,30 (0,19 ; 0,47)	
TRG (IC à 95 %)	72,0 % (62,5 ; 80,2)	18,3 % (9,5 ; 30,4)

IC : intervalle de confiance ; O : ofatumumab ; N : nombre de sujets par groupe

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP dans l'étude 312-0119 (population en intention de traiter)



N à risque (événements)

Idelalisib + O	174 (0)	162 (6)	151 (13)	140 (22)	129 (31)	110 (45)	82 (57)	44 (67)	37 (70)	7 (76)	1 (76)	0 (76)
Ofatumumab	87 (0)	60 (14)	47 (21)	34 (30)	26 (34)	11 (49)	8 (51)	6 (52)	6 (52)	2 (54)	0 (54)	0 (54)

Ligne continue : idelalisib + O (N = 174), ligne pointillée : ofatumumab (N = 87)

O : ofatumumab ; N : nombre de sujets par groupe

Efficacité clinique dans le lymphome folliculaire

La sécurité et l'efficacité de l'idelalisib ont été évaluées au cours d'une étude clinique multicentrique à un seul bras (étude 101-09) menée chez 125 sujets atteints de lymphome non hodgkinien indolent (LNHi) à cellules B, dont : LF, n = 72 ; LL, n = 28 ; lymphome lymphoplasmocytaire/macroglobulinémie de Waldenström (LLP/MW), n = 10 et lymphome de la zone marginale (LZM), n = 15. Tous les sujets étaient réfractaires au rituximab et 124 des 125 sujets étaient réfractaires à au moins un agent alkylant. Au total, 112 sujets (89,6 %) étaient réfractaires au dernier traitement reçu avant l'entrée dans l'étude.

Sur les 125 sujets inclus, 80 (64 %) étaient de sexe masculin ; l'âge médian était de 64 ans (intervalle : 33 à 87 ans) et 110 (89 %) étaient caucasiens. Les sujets ont reçu 150 mg d'idelalisib par voie orale deux fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

Le critère d'évaluation principal était le TRG, défini comme la proportion de sujets ayant obtenu une RC ou une RP (sur la base des critères de réponse révisés pour le lymphome malin [Cheson]) et, chez les sujets atteints de macroglobulinémie de Waldenström, une réponse mineure (RM) (sur la base de l'évaluation de la réponse pour la macroglobulinémie de Waldenström [Owen]). La DR constituait un critère d'évaluation secondaire et était définie comme le délai entre la première réponse documentée (RC, RP ou RM) et la première progression de la maladie ou le décès quelle qu'en soit la cause. Le tableau 7 récapitule les résultats d'efficacité obtenus.

Tableau 7 : Récapitulatif des réponses obtenues chez les sujets atteints de LF traités par l'idelalisib (évaluation du comité indépendant de revue)

Paramètre	Sujets de l'étude n (%)
TRG (lymphome folliculaire)* IC à 95 %	39 (54,2) 42,0 – 66,0
TRG (ensemble des sujets)* IC à 95 %	71 (56,8) 47,6 – 65,6
Catégorie de réponse (lymphome folliculaire)* RC	6 (8,3)
RP	33 (45,8)

IC : intervalle de confiance ; n : nombre de sujets répondeurs

* Réponse telle que déterminée par un comité indépendant de revue, où TRG = réponses complètes (RC) + réponses partielles (RP).

La DR médiane pour l'ensemble des sujets a été de 12,5 mois (12,5 mois pour les sujets atteints de LL et non atteinte pour les sujets atteints de LF, de LLP/MW et de LZM). Parmi les 122 sujets dont les ganglions lymphatiques étaient mesurables à la fois au début de l'étude et ultérieurement, 67 sujets (54,9 %) ont obtenu une diminution ≥ 50 % de la somme des produits des diamètres (SPD) des lésions de référence par rapport au début de l'étude. Parmi les sujets n'ayant pas répondu au traitement, 10 (8,0 %) ont présenté une progression de la maladie comme meilleur résultat et 2 (1,6 %) n'étaient pas évaluable. La SG médiane, lors du suivi à long terme effectué chez l'ensemble des 125 sujets, a été de 20,3 mois.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'idelalisib dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement des tumeurs à cellules B matures (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après l'administration orale d'une dose unique d'idelalisib, les pics de concentration plasmatique ont été observés 2 à 4 heures après administration avec des aliments et 0,5 à 1,5 heure après administration à jeun.

Après administration de 150 mg d'idelalisib deux fois par jour, la C_{max} et l'ASC moyennes (intervalle) à l'équilibre ont été respectivement de 1 953 ng/mL (272 ; 3 905) et 10 439 ng•h/mL (2 349 ; 29 315) pour l'idelalisib et de 4 039 ng/mL (669 ; 10 897) et 39 744 ng•h/mL (6 002 ; 119 770) pour le GS-563117. L'exposition plasmatique (C_{max} et ASC) à l'idelalisib est approximativement dose-proportionnelle aux doses comprises entre 50 mg et 100 mg et moins que dose-proportionnelle au-delà de 100 mg.

Effets des aliments

En comparaison à une administration à jeun, l'administration d'une formulation de l'idelalisib en gélule avec un repas à forte teneur lipidique n'a entraîné aucune modification de la C_{max} et a donné lieu à une augmentation de 36 % de l'ASC_{inf} moyenne. L'idelalisib peut être administré indifféremment avec ou sans nourriture.

Distribution

Aux concentrations observées dans la pratique clinique, l'idelalisib se lie aux protéines plasmatiques humaines à hauteur de 93 % à 94 %. Le rapport moyen entre les concentrations sanguine/plasmatique est d'environ 0,5. Le volume de distribution apparent de l'idelalisib (moyenne) est d'environ 96 L.

Biotransformation

L'idelalisib est principalement métabolisé par l'intermédiaire de l'aldéhyde oxydase et, dans une moindre mesure, par l'intermédiaire du CYP3A et de l'UGT1A4. Le métabolite principal et le seul métabolite circulant, le GS-563117, est inactif vis-à-vis de la PI3Kδ.

Élimination

La demi-vie d'élimination terminale de l'idelalisib a été de 8,2 heures (intervalle : 1,9 ; 37,2) et la clairance apparente de l'idelalisib a été de 14,9 L/h (intervalle : 5,1 ; 63,8) à la suite de l'administration orale de 150 mg d'idelalisib deux fois par jour. À la suite de l'administration orale d'une dose unique de 150 mg d'idelalisib marqué au ¹⁴C, environ 78 % et 15 % ont été excrétés respectivement dans les selles et les urines. L'idelalisib sous forme inchangée a représenté 23 % de la radioactivité totale retrouvée dans les urines sur une période de 48 heures et 12 % de la radioactivité totale retrouvée dans les selles sur une période de 144 heures.

Données d'interactions *in vitro*

Les données *in vitro* ont indiqué que l'idelalisib n'est inhibiteur ni des enzymes de métabolisation CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A ou UGT1A1, ni des transporteurs que sont l'OAT1, l'OAT3 ou l'OCT2.

Le GS-563117 n'est inhibiteur ni des enzymes de métabolisation CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou UGT1A1, ni des transporteurs P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 ou OCT2.

Populations particulières

Sexe et origine ethnique

Les analyses pharmacocinétiques de population ont indiqué que le sexe et l'origine ethnique n'avaient aucun effet cliniquement pertinent sur l'exposition à l'idelalisib ou au GS-563117.

Personnes âgées

Les analyses pharmacocinétiques de population ont indiqué que l'âge n'avait aucun effet cliniquement pertinent sur l'exposition à l'idelalisib ou au GS-563117, y compris chez des sujets âgés (65 ans et plus), comparée à des sujets plus jeunes.

Insuffisance rénale

Une étude des propriétés pharmacocinétiques et de la sécurité d'emploi de l'idelalisib a été réalisée chez des sujets sains et des sujets atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr estimée de 15 à 29 mL/min). À la suite de l'administration d'une dose unique de 150 mg, aucune modification cliniquement pertinente de l'exposition à l'idelalisib ou au GS-563117 n'a été observée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale sévère par comparaison avec les sujets sains.

Insuffisance hépatique

Une étude des propriétés pharmacocinétiques et de la sécurité d'emploi de l'idelalisib a été réalisée chez des sujets sains et des sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh classe B) ou sévère (Child-Pugh classe C). À la suite de l'administration d'une dose unique de 150 mg, l'ASC de l'idelalisib (totale, c.-à-d. lié plus non lié) a été environ 60 % plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance modérée et sévère par comparaison avec les sujets témoins appariés. L'ASC de l'idelalisib (non lié), après prise en compte des différences en matière de liaison aux protéines, a été environ 80 % (1,8 fois) plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance modérée et environ 152 % (2,5 fois) plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance sévère par comparaison avec les sujets témoins appariés.

Population pédiatrique

Les propriétés pharmacocinétiques de l'idelalisib chez les sujets pédiatriques n'ont pas été établies (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicologie en administration répétée

L'idelalisib a induit une déplétion lymphoïde dans la rate, le thymus, les ganglions lymphatiques et le tissu lymphoïde associé à l'intestin. En règle générale, les régions dépendantes des lymphocytes B ont été davantage affectées que les régions dépendantes des lymphocytes T. Chez le rat, l'idelalisib est capable d'inhiber la réponse des anticorps dépendante des lymphocytes T. Cependant, l'idelalisib n'a pas inhibé la réponse normale de l'hôte à *Staphylococcus aureus* et n'a pas exacerbé l'effet myélosuppresseur du cyclophosphamide. L'idelalisib n'est pas considéré comme ayant une large activité immunosuppressive.

L'idelalisib a induit des modifications inflammatoires aussi bien chez le rat que chez le chien. Lors des études effectuées chez le rat et le chien sur une durée allant jusqu'à 4 semaines, des cas de nécrose hépatique ont été observés à des niveaux d'exposition respectivement 7 et 5 fois supérieurs à l'exposition chez l'être humain, sur la base de l'ASC. Des élévations des transaminases sériques ont été corrélées à une nécrose hépatique chez le chien, mais n'ont pas été observées chez le rat. Aucune insuffisance hépatique, ni aucune élévation chronique des transaminases n'a été observée chez le rat ou le chien lors des études menées sur 13 semaines et sur des durées plus longues.

Génotoxicité

L'idelalisib n'a pas induit de mutations lors du test de mutagenèse microbienne (Ames), ne s'est pas montré clastogène lors du test d'aberration chromosomique *in vitro* sur des lymphocytes du sang périphérique humain, et n'a pas eu d'effet génotoxique lors du test du micronoyau effectué *in vivo* chez le rat.

Cancérogénicité

Le potentiel de cancérogénicité de l'idelalisib a été évalué au cours d'une étude de 26 semaines chez la souris transgénique RasH2 et d'une étude de 2 ans chez le rat. L'idelalisib n'était pas cancérogène chez la souris à des expositions jusqu'à 1,4/7,9 fois (mâles/femelles) supérieures à celles des patients atteints d'hémopathies malignes ayant reçu la dose recommandée de 150 mg deux fois par jour. Un effet dose-dépendant de survenue de tumeurs des cellules des îlots pancréatiques a été observé à une incidence faible chez le rat à des expositions jusqu'à 0,4 fois supérieures à celles de l'homme à la dose recommandée. Ce résultat n'a pas été retrouvé chez la rate à une marge d'exposition de 0,62.

Toxicité sur la reproduction et le développement

Lors d'une étude sur le développement embryo-fœtal chez le rat, une augmentation des pertes post-implantation, des malformations (absence des vertèbres coccygiennes et, dans certains cas, également des vertèbres sacrées), des anomalies du squelette et une réduction du poids corporel fœtal ont été observées. Les malformations ont été observées à des niveaux d'exposition 12 fois supérieurs à l'exposition chez l'être humain, sur la base de l'ASC. Les effets sur le développement embryo-fœtal n'ont pas été étudiés chez une seconde espèce.

Une dégénérescence des tubules séminifères des testicules a été observée lors des études en administration répétée sur 2 à 13 semaines effectuées chez le chien et le rat, mais pas lors des études menées sur 26 semaines et sur des durées plus longues. Lors d'une étude sur la fertilité chez le rat mâle, une réduction du poids des épидидymes et des testicules a été observée mais aucun effet indésirable sur l'accouplement ou la fertilité, ni aucune dégénérescence ou perte au niveau de la spermatogenèse n'a été observé. Aucun effet sur la fertilité des femelles n'a été constaté chez le rat.

Phototoxicité

L'évaluation du potentiel phototoxique sur la lignée cellulaire BALB/c 3T3 (fibroblastes d'embryons de souris) n'a pas été concluante pour l'idelalisib en raison de la cytotoxicité observée au cours du test *in vitro*. Le métabolite principal, le GS-563117, peut renforcer la phototoxicité lorsque les cellules sont exposées simultanément à des rayons UVA. Il existe un risque potentiel que l'idelalisib, par l'intermédiaire de son métabolite principal, le GS-563117, puisse provoquer une photosensibilité chez les patients traités.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline
Hydroxypropylcellulose (E463)
Croscarmellose sodique
Carboxyméthylamidon sodique
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Alcool polyvinylique (E1203)
Macrogol 3350 (E1521)
Dioxyde de titane (E171)
Talc (E553B)
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD), équipé d'une fermeture de sécurité enfant en polypropylène, contenant 60 comprimés pelliculés et un tampon de polyester.

Chaque boîte contient 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/938/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 18 septembre 2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irlande

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce produit dans un délai de 8 mois suivant l'autorisation. En conséquence, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
<p>Le demandeur devra soumettre le rapport d'étude final de l'étude d'extension de phase 3 GS-US-312-0117 évaluant l'efficacité et la sécurité de l'idelalisib (GS-1101) en association avec le rituximab chez des patients atteints de LLC déjà traitée précédemment.</p> <p>Les résultats actualisés concernant la PFS, l'OS et la durée de réponse chez les patients présentant ou non une délétion 17p/mutation <i>TP53</i> et dans la population globale devront être soumis.</p>	31 décembre 2018
<p>Le demandeur devra soumettre le rapport d'étude final de l'étude de phase 2 101-09 évaluant l'efficacité et la sécurité de l'idelalisib chez des sujets atteints de LNH indolent à cellules B réfractaires au rituximab et aux agents alkylants.</p> <p>Les résultats actualisés concernant la sécurité et l'efficacité, y compris la survie globale, et les résultats actualisés des analyses des sujets présentant initialement une lymphopénie devront être soumis</p>	30 juin 2019
<p>Le demandeur devra soumettre le rapport d'étude final de l'étude d'extension 101-99.</p>	31 décembre 2018

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTIQUETTE DE LA BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zydelig 100 mg comprimés pelliculés
Idelalisib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg d'idelalisib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient le colorant jaune orangé S (E110) ; voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés
60 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/938/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Zydelig 100 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

<code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.>

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro}
SN: {numéro}
NN: {numéro}

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zydelig 100 mg comprimés pelliculés
Idelalisib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg d'idelalisib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient le colorant jaune orangé S (E110) ; voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés
60 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/938/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTIQUETTE DE LA BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zydelig 150 mg comprimés pelliculés
Idelalisib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'idelalisib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés
60 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/938/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Zydelig 150 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

<code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.>

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro}
SN: {numéro}
NN: {numéro}

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zydelig 150 mg comprimés pelliculés
Idelalisib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'idelalisib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés
60 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/938/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Zydelig 100 mg comprimés pelliculés Idelalisib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Zydelig et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zydelig
3. Comment prendre Zydelig
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Zydelig
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Zydelig et dans quels cas est-il utilisé

Zydelig est un médicament anticancéreux qui contient une substance active appelée idelalisib. Il agit en bloquant les effets d'une enzyme impliquée dans la multiplication et la survie de certains globules blancs appelés lymphocytes. Étant donné que cette enzyme est suractivée dans certains globules blancs cancéreux, en la bloquant, Zydelig détruit les cellules cancéreuses et en réduit le nombre.

Zydelig peut être utilisé pour le traitement de deux cancers différents :

Leucémie lymphoïde chronique

La *leucémie lymphoïde chronique* (LLC) est un cancer d'un type de globules blancs appelés lymphocytes B. Dans cette maladie, les lymphocytes se multiplient trop rapidement et survivent trop longtemps, si bien qu'ils se retrouvent en circulation dans le sang en trop grand nombre.

Pour le traitement de la LLC, Zydelig est utilisé en association avec un autre médicament (rituximab ou ofatumumab) chez les patients qui présentent certains facteurs de risque importants ou ceux dont le cancer est réapparu après au moins un traitement antérieur.

Lymphome folliculaire

Le *lymphome folliculaire* (LF) est un cancer d'un type de globules blancs appelés lymphocytes B. Dans le lymphome folliculaire, les lymphocytes B se multiplient trop rapidement et survivent trop longtemps, si bien qu'ils se retrouvent en trop grand nombre dans les ganglions lymphatiques. Pour le traitement du LF, Zydelig est utilisé seul chez les patients dont le cancer n'a pas répondu à deux traitements anticancéreux antérieurs.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zydelig

Ne prenez jamais Zydelig

- si vous êtes **allergique** à l'idelalisib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
→ **Adressez-vous à votre médecin** si vous êtes dans ce cas.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Zydelig. Informez votre médecin :

- si vous avez des problèmes de foie ;
- si vous avez tout autre problème de santé ou toute autre maladie (notamment une infection ou de la fièvre).

Des infections graves et fatales sont survenues chez des patients prenant Zydelig. Vous devez prendre les autres médicaments prescrits par votre médecin en même temps que Zydelig pour prévenir un certain type d'infection. Votre médecin vous surveillera pour déceler l'apparition de tout signe d'infection. Informez immédiatement votre médecin si vous tombez malade (notamment si vous avez de la fièvre, une toux ou des difficultés à respirer) pendant que vous prenez Zydelig.

Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez ou si quelqu'un remarque chez vous : des pertes de mémoire, des difficultés à penser, des difficultés à marcher ou une perte de vision – cela peut être dû à une infection au niveau du cerveau très rare mais grave qui peut être fatale (leucoencéphalopathie multifocale progressive ou LEMP).

Des analyses sanguines devront être effectuées régulièrement avant et pendant le traitement par Zydelig. Cela permettra de vérifier que vous n'avez pas d'infection, que votre foie fonctionne correctement et que votre numération globulaire est normale. Si nécessaire, votre médecin pourra décider d'arrêter le traitement pendant un moment, avant de redémarrer le traitement à la même dose ou à une dose inférieure. Votre médecin pourra également décider d'arrêter définitivement le traitement avec Zydelig.

Zydelig peut provoquer une diarrhée sévère. Informez immédiatement votre médecin dès les premiers signes de diarrhée.

Zydelig peut provoquer une inflammation des poumons. Informez immédiatement votre médecin :

- si une toux apparaît ou s'aggrave ;
- si vous ressentez un essoufflement ou des difficultés à respirer.

Des affections sévères caractérisées par l'apparition de cloques sur la peau ont été rapportées chez certaines personnes ayant reçu Zydelig alors qu'elles recevaient également d'autres médicaments connus pour provoquer ces affections pouvant potentiellement engager le pronostic vital. Les cloques peuvent également toucher les muqueuses de la bouche, des organes génitaux et/ou des yeux. La desquamation de la peau peut entraîner des infections graves. Informez immédiatement votre médecin :

- si vous présentez des rougeurs et des cloques sur la peau ;
- si vous présentez un gonflement et des cloques au niveau de la muqueuse de la bouche, des organes génitaux et/ou des yeux.

Des analyses biologiques peuvent montrer une augmentation des globules blancs (appelés « lymphocytes ») dans votre sang pendant les premières semaines de traitement. Ceci est attendu et peut durer quelques mois. Ceci ne signifie généralement pas que votre cancer du sang s'aggrave. Votre médecin surveillera votre numération globulaire avant ou pendant le traitement par Zydelig et, dans de rares cas, il pourra être amené à vous prescrire un autre traitement. Demandez à votre médecin la signification de vos résultats d'analyses.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament à des enfants et des adolescents âgés de moins de 18 ans car il n'a pas été étudié dans cette classe d'âge.

Autres médicaments et Zydelig

Zydelig ne doit pas être utilisé avec d'autres médicaments, sauf si votre médecin vous a indiqué que cela était sans danger.

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Ceci est extrêmement important car, lorsque plusieurs médicaments sont utilisés en même temps, leurs effets peuvent être amplifiés ou atténués.

La prise de Zydelig avec certains médicaments pourrait empêcher ces derniers de fonctionner correctement ou aggraver les effets indésirables. En particulier, informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- **alfuzosine**, médicament utilisé pour traiter l'hypertrophie de la prostate
- **dabigatran, warfarine**, médicaments utilisés pour fluidifier le sang
- **amiodarone, bépridil, disopyramide, lidocaïne, quinidine**, médicaments utilisés pour traiter des problèmes cardiaques
- **dihydroergotamine, ergotamine**, médicaments utilisés pour traiter la migraine
- **cisapride**, médicament utilisé pour soulager certains problèmes d'estomac
- **pimozide**, médicament utilisé pour traiter des pensées ou sensations anormales
- **midazolam, triazolam**, lorsqu'ils sont pris par voie orale pour faciliter le sommeil et/ou soulager l'anxiété
- **quétiapine**, médicament utilisé pour traiter la schizophrénie, le trouble bipolaire et la dépression majeure
- **amlodipine, diltiazem, félodipine, nicardipine, nifédipine**, médicaments utilisés pour traiter l'hypertension et les problèmes cardiaques
- **bosentan**, médicament utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire
- **sildénafil, tadalafil**, médicaments utilisés pour traiter l'impuissance et l'hypertension pulmonaire, une maladie pulmonaire qui rend la respiration difficile
- **budésonide, fluticasone**, médicaments utilisés pour traiter le rhume des foins et l'asthme, et **salmétérol**, utilisé pour traiter l'asthme
- **rifabutine**, médicament utilisé pour traiter des infections bactériennes, dont la tuberculose
- **itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole**, médicaments utilisés pour traiter des infections fongiques
- **bocéprévir, télaprévir**, médicaments utilisés pour traiter l'hépatite C
- **carbamazépine, S-méphénytoïne, phénytoïne**, médicaments utilisés pour prévenir les crises d'épilepsie
- **rifampicine**, médicament utilisé pour prévenir et traiter la tuberculose et d'autres infections
- **millepertuis** (*Hypericum perforatum*), une plante médicinale utilisée contre la dépression et l'anxiété
- **alfentanil, fentanyl, méthadone, buprénorphine/naloxone**, médicaments utilisés pour soulager la douleur
- **ciclosporine, sirolimus, tacrolimus**, médicaments utilisés pour contrôler la réponse immunitaire du corps à la suite d'une greffe
- **colchicine**, médicament utilisé pour traiter la goutte
- **trazodone**, médicament utilisé pour traiter la dépression
- **buspirone, clorazépate, diazépam, estazolam, flurazépam, zolpidem**, médicaments utilisés pour traiter des troubles du système nerveux
- **dasatinib, nilotinib, paclitaxel, vinblastine, vincristine**, médicaments utilisés pour traiter le cancer
- **contraceptifs hormonaux par voie orale ou sous forme d'implant**, utilisés pour éviter une grossesse

- **clarithromycine, télichromycine**, médicaments utilisés pour traiter des infections bactériennes
- **atorvastatine, lovastatine, simvastatine**, médicaments utilisés pour diminuer le taux de cholestérol

Zydelig peut être prescrit en association à d'autres médicaments pour le traitement de la LLC. Il est très important que vous lisiez également les notices fournies avec ces médicaments.

Interrogez votre médecin si vous avez la moindre question concernant l'un ou l'autre de vos médicaments.

Grossesse et allaitement

- **Zydelig ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.** Aucune information n'est disponible concernant la sécurité d'emploi de ce médicament chez la femme enceinte.
- **Utilisez une méthode de contraception fiable** afin d'éviter une grossesse pendant votre traitement par Zydelig et pendant 1 mois après la fin du traitement.
- **Zydelig peut diminuer l'efficacité de la pilule contraceptive et des contraceptifs hormonaux sous forme d'implant.** Vous devez utiliser en complément une méthode de contraception dite « barrière », telle que le préservatif ou le stérilet, pendant que vous prenez Zydelig et pendant 1 mois après la fin du traitement.
- **Prévenez immédiatement votre médecin si une grossesse survient.**

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par Zydelig. Si vous allaitez actuellement, adressez-vous à votre médecin avant de commencer le traitement. On ne sait pas si la substance active contenue dans Zydelig passe dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que Zydelig ait un effet sur votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Zydelig contient le colorant jaune orangé S (E110)

Informez votre médecin si vous êtes allergique au colorant jaune orangé S (E110). Zydelig contient un colorant, le jaune orangé S, qui peut provoquer des réactions allergiques.

3. Comment prendre Zydelig

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

La dose recommandée est de 150 mg par voie orale deux fois par jour. Cependant, votre médecin pourra réduire cette dose à 100 mg deux fois par jour si vous présentez des effets indésirables particuliers.

Zydelig peut être pris avec ou sans nourriture.

Avalez le comprimé entier. Le comprimé ne doit être ni mâché, ni écrasé. Si vous avez des difficultés à avaler les comprimés, informez-en votre médecin.

Si vous avez pris plus de Zydelig que vous n'auriez dû

Si vous avez accidentellement pris plus de Zydelig que la dose recommandée, le risque d'effets indésirables liés à ce médicament peut être augmenté (voir rubrique 4, *Quels sont les effets indésirables éventuels*).

Contactez immédiatement votre médecin ou le service des urgences le plus proche afin de demander conseil. Conservez le flacon et cette notice avec vous afin de pouvoir décrire facilement ce que vous avez pris.

Si vous oubliez de prendre Zydelig

Veillez à ne pas oublier de prendre Zydelig. Si vous avez oublié de prendre une dose et que vous vous en apercevez moins de 6 heures après, prenez immédiatement la dose oubliée. Prenez ensuite la dose suivante comme d'habitude. Si vous avez oublié de prendre une dose et que vous vous en apercevez plus de 6 heures après, attendez et prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

N'arrêtez pas de prendre Zydelig

N'arrêtez pas de prendre ce médicament, sauf si votre médecin vous a indiqué de le faire.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent être graves.

ARRÊTEZ de prendre Zydelig et consultez immédiatement un médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- rougeurs et cloques sur la peau
- gonflement et cloques au niveau de la muqueuse de la bouche, des organes génitaux et/ou des yeux

Autres effets indésirables

Effets indésirables très fréquents

(pouvant survenir chez plus de 1 personne sur 10)

- diarrhée/inflammation du colon
- éruption cutanée
- modifications du nombre de globules blancs
- infections
- fièvre

Les analyses sanguines peuvent également faire apparaître :

- augmentation des taux sanguins d'enzymes hépatiques

Effets indésirables fréquents

(pouvant survenir chez un maximum de 1 personne sur 10)

- inflammation des poumons
- atteinte du foie

Les analyses sanguines peuvent également faire apparaître :

- des augmentations des taux de lipides sanguins

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Zydelig

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Zydelig

- **La substance active est l'idelalisib.** Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg d'idelalisib.

- **Les autres composants sont :**

Noyau du comprimé :

Cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose (E463), croscarmellose sodique, carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium.

Pelliculage :

Alcool polyvinylique (E1203), macrogol 3350 (E1521), dioxyde de titane (E171), talc (E553B), jaune orangé S (E110).

Comment se présente Zydelig et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés sont des comprimés orange, de forme ovale, portant l'inscription gravée « GSI » sur une face et « 100 » sur l'autre face.

La présentation disponible est la suivante : boîte contenant 1 flacon en plastique de 60 comprimés pelliculés.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

Fabricant

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom

Gilead Sciences Ltd
Tel: + 44 (0) 8000 113700

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Notice : Information du patient

Zydelig 150 mg comprimés pelliculés Idelalisib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Zydelig et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zydelig
3. Comment prendre Zydelig
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Zydelig
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Zydelig et dans quels cas est-il utilisé

Zydelig est un médicament anticancéreux qui contient une substance active appelée idelalisib. Il agit en bloquant les effets d'une enzyme impliquée dans la multiplication et la survie de certains globules blancs appelés lymphocytes. Étant donné que cette enzyme est suractivée dans certains globules blancs cancéreux, en la bloquant, Zydelig détruit les cellules cancéreuses et en réduit le nombre.

Zydelig peut être utilisé pour le traitement de deux cancers différents :

Leucémie lymphoïde chronique

La *leucémie lymphoïde chronique* (LLC) est un cancer d'un type de globules blancs appelés lymphocytes B. Dans cette maladie, les lymphocytes se multiplient trop rapidement et survivent trop longtemps, si bien qu'ils se retrouvent en circulation dans le sang en trop grand nombre.

Pour le traitement de la LLC, Zydelig est utilisé en association avec un autre médicament (rituximab ou ofatumumab) chez les patients qui présentent certains facteurs de risque importants ou ceux dont le cancer est réapparu après au moins un traitement antérieur.

Lymphome folliculaire

Le *lymphome folliculaire* (LF) est un cancer d'un type de globules blancs appelés lymphocytes B. Dans le lymphome folliculaire, les lymphocytes B se multiplient trop rapidement et survivent trop longtemps, si bien qu'ils se retrouvent en trop grand nombre dans les ganglions lymphatiques. Pour le traitement du LF, Zydelig est utilisé seul chez les patients dont le cancer n'a pas répondu à deux traitements anticancéreux antérieurs.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zydelig

Ne prenez jamais Zydelig

- si vous êtes **allergique** à l'idelalisib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
→ **Adressez-vous à votre médecin** si vous êtes dans ce cas.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Zydelig. Informez votre médecin :

- si vous avez des problèmes de foie ;
- si vous avez tout autre problème de santé ou toute autre maladie (notamment une infection ou de la fièvre).

Des infections graves et fatales sont survenues chez des patients prenant Zydelig. Vous devez prendre les autres médicaments prescrits par votre médecin en même temps que Zydelig pour prévenir un certain type d'infection. Votre médecin vous surveillera pour déceler l'apparition de tout signe d'infection. Informez immédiatement votre médecin si vous tombez malade (notamment si vous avez de la fièvre, une toux ou des difficultés à respirer) pendant que vous prenez Zydelig.

Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez ou si quelqu'un remarque chez vous : des pertes de mémoire, des difficultés à penser, des difficultés à marcher ou une perte de vision – cela peut être dû à une infection au niveau du cerveau très rare mais grave qui peut être fatale (leucoencéphalopathie multifocale progressive ou LEMP).

Des analyses sanguines devront être effectuées régulièrement avant et pendant le traitement par Zydelig. Cela permettra de vérifier que vous n'avez pas d'infection, que votre foie fonctionne correctement et que votre numération globulaire est normale. Si nécessaire, votre médecin pourra décider d'arrêter le traitement pendant un moment, avant de redémarrer le traitement à la même dose ou à une dose inférieure. Votre médecin pourra également décider d'arrêter définitivement le traitement avec Zydelig.

Zydelig peut provoquer une diarrhée sévère. Informez immédiatement votre médecin dès les premiers signes de diarrhée.

Zydelig peut provoquer une inflammation des poumons. Informez immédiatement votre médecin :

- si une toux apparaît ou s'aggrave ;
- si vous ressentez un essoufflement ou des difficultés à respirer.

Des affections sévères caractérisées par l'apparition de cloques sur la peau ont été rapportées chez certaines personnes ayant reçu Zydelig alors qu'elles recevaient également d'autres médicaments connus pour provoquer ces affections pouvant potentiellement engager le pronostic vital. Les cloques peuvent également toucher les muqueuses de la bouche, des organes génitaux et/ou des yeux. La desquamation de la peau peut entraîner des infections graves. Informez immédiatement votre médecin :

- si vous présentez des rougeurs et des cloques sur la peau ;
- si vous présentez un gonflement et des cloques au niveau de la muqueuse de la bouche, des organes génitaux et/ou des yeux.

Des analyses biologiques peuvent montrer une augmentation des globules blancs (appelés « lymphocytes ») dans votre sang pendant les premières semaines de traitement. Ceci est attendu et peut durer quelques mois. Ceci ne signifie généralement pas que votre cancer du sang s'aggrave. Votre médecin surveillera votre numération globulaire avant ou pendant le traitement par Zydelig et, dans de rares cas, il pourra être amené à vous prescrire un autre traitement. Demandez à votre médecin la signification de vos résultats d'analyses.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament à des enfants et des adolescents âgés de moins de 18 ans car il n'a pas été étudié dans cette classe d'âge.

Autres médicaments et Zydelig

Zydelig ne doit pas être utilisé avec d'autres médicaments, sauf si votre médecin vous a indiqué que cela était sans danger.

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Ceci est extrêmement important car, lorsque plusieurs médicaments sont utilisés en même temps, leurs effets peuvent être amplifiés ou atténués.

La prise de Zydelig avec certains médicaments pourrait empêcher ces derniers de fonctionner correctement ou aggraver les effets indésirables. En particulier, informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- **alfuzosine**, médicament utilisé pour traiter l'hypertrophie de la prostate
- **dabigatran, warfarine**, médicaments utilisés pour fluidifier le sang
- **amiodarone, bépridil, disopyramide, lidocaïne, quinidine**, médicaments utilisés pour traiter des problèmes cardiaques
- **dihydroergotamine, ergotamine**, médicaments utilisés pour traiter la migraine
- **cisapride**, médicament utilisé pour soulager certains problèmes d'estomac
- **pimozide**, médicament utilisé pour traiter des pensées ou sensations anormales
- **midazolam, triazolam**, lorsqu'ils sont pris par voie orale pour faciliter le sommeil et/ou soulager l'anxiété
- **quétiapine**, médicament utilisé pour traiter la schizophrénie, le trouble bipolaire et la dépression majeure
- **amlodipine, diltiazem, félodipine, nicardipine, nifédipine**, médicaments utilisés pour traiter l'hypertension et les problèmes cardiaques
- **bosentan**, médicament utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire
- **sildénafil, tadalafil**, médicaments utilisés pour traiter l'impuissance et l'hypertension pulmonaire, une maladie pulmonaire qui rend la respiration difficile
- **budésonide, fluticasone**, médicaments utilisés pour traiter le rhume des foins et l'asthme, et **salmétérol**, utilisé pour traiter l'asthme
- **rifabutine**, médicament utilisé pour traiter des infections bactériennes, dont la tuberculose
- **itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole**, médicaments utilisés pour traiter des infections fongiques
- **bocéprévir, télaprévir**, médicaments utilisés pour traiter l'hépatite C
- **carbamazépine, S-méphénytoïne, phénytoïne**, médicaments utilisés pour prévenir les crises d'épilepsie
- **rifampicine**, médicament utilisé pour prévenir et traiter la tuberculose et d'autres infections
- **millepertuis** (*Hypericum perforatum*), une plante médicinale utilisée contre la dépression et l'anxiété
- **alfentanil, fentanyl, méthadone, buprénorphine/naloxone**, médicaments utilisés pour soulager la douleur
- **ciclosporine, sirolimus, tacrolimus**, médicaments utilisés pour contrôler la réponse immunitaire du corps à la suite d'une greffe
- **colchicine**, médicament utilisé pour traiter la goutte
- **trazodone**, médicament utilisé pour traiter la dépression
- **buspirone, clorazépate, diazépam, estazolam, flurazépam, zolpidem**, médicaments utilisés pour traiter des troubles du système nerveux
- **dasatinib, nilotinib, paclitaxel, vinblastine, vincristine**, médicaments utilisés pour traiter le cancer
- **contraceptifs hormonaux par voie orale ou sous forme d'implant**, utilisés pour éviter une grossesse

- **clarithromycine, télichromycine**, médicaments utilisés pour traiter des infections bactériennes
- **atorvastatine, lovastatine, simvastatine**, médicaments utilisés pour diminuer le taux de cholestérol

Zydelig peut être prescrit en association à d'autres médicaments pour le traitement de la LLC. Il est très important que vous lisiez également les notices fournies avec ces médicaments.

Interrogez votre médecin si vous avez la moindre question concernant l'un ou l'autre de vos médicaments.

Grossesse et allaitement

- **Zydelig ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.** Aucune information n'est disponible concernant la sécurité d'emploi de ce médicament chez la femme enceinte.
- **Utilisez une méthode de contraception fiable** afin d'éviter une grossesse pendant votre traitement par Zydelig et pendant 1 mois après la fin du traitement.
- **Zydelig peut diminuer l'efficacité de la pilule contraceptive et des contraceptifs hormonaux sous forme d'implant.** Vous devez utiliser en complément une méthode de contraception dite « barrière », telle que le préservatif ou le stérilet, pendant que vous prenez Zydelig et pendant 1 mois après la fin du traitement.
- **Prévenez immédiatement votre médecin si une grossesse survient.**

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par Zydelig. Si vous allaitez actuellement, adressez-vous à votre médecin avant de commencer le traitement. On ne sait pas si la substance active contenue dans Zydelig passe dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que Zydelig ait un effet sur votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

3. Comment prendre Zydelig

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

La dose recommandée est de 150 mg par voie orale deux fois par jour. Cependant, votre médecin pourra réduire cette dose à 100 mg deux fois par jour si vous présentez des effets indésirables particuliers.

Zydelig peut être pris avec ou sans nourriture.

Avalez le comprimé entier. Le comprimé ne doit être ni mâché, ni écrasé. Si vous avez des difficultés à avaler les comprimés, informez-en votre médecin.

Si vous avez pris plus de Zydelig que vous n'auriez dû

Si vous avez accidentellement pris plus de Zydelig que la dose recommandée, le risque d'effets indésirables liés à ce médicament peut être augmenté (voir rubrique 4, *Quels sont les effets indésirables éventuels*).

Contactez immédiatement votre médecin ou le service des urgences le plus proche afin de demander conseil. Conservez le flacon et cette notice avec vous afin de pouvoir décrire facilement ce que vous avez pris.

Si vous oubliez de prendre Zydelig

Veillez à ne pas oublier de prendre Zydelig. Si vous avez oublié de prendre une dose et que vous vous en apercevez moins de 6 heures après, prenez immédiatement la dose oubliée. Prenez ensuite la dose

suivante comme d'habitude. Si vous avez oublié de prendre une dose et que vous vous en apercevez plus de 6 heures après, attendez et prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

N'arrêtez pas de prendre Zydelig

N'arrêtez pas de prendre ce médicament, sauf si votre médecin vous a indiqué de le faire.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent être graves.

ARRÊTEZ de prendre Zydelig et consultez immédiatement un médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- rougeurs et cloques sur la peau
- gonflement et cloques au niveau de la muqueuse de la bouche, des organes génitaux et/ou des yeux

Autres effets indésirables

Effets indésirables très fréquents

(pouvant survenir chez plus de 1 personne sur 10)

- diarrhée/inflammation du colon
- éruption cutanée
- modifications du nombre de globules blancs
- infections
- fièvre

Les analyses sanguines peuvent également faire apparaître :

- augmentation des taux sanguins d'enzymes hépatiques

Effets indésirables fréquents

(pouvant survenir chez un maximum de 1 personne sur 10)

- inflammation des poumons
- atteinte du foie

Les analyses sanguines peuvent également faire apparaître :

- des augmentations des taux de lipides sanguins

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Zydelig

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Zydelig

- **La substance active est** l'idelalisib. Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'idelalisib.
- **Les autres composants sont :**
Noyau du comprimé :
Cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose (E463), croscarmellose sodique, carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium.

Pelliculage :
Alcool polyvinylique (E1203), macrogol 3350 (E1521), dioxyde de titane (E171), talc (E553B), oxyde de fer rouge (E172).

Comment se présente Zydelig et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés sont des comprimés roses, de forme ovale, portant l'inscription gravée « GSI » sur une face et « 150 » sur l'autre face.

La présentation disponible est la suivante : boîte contenant 1 flacon en plastique de 60 comprimés pelliculés.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

Fabricant

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom

Gilead Sciences Ltd
Tel: + 44 (0) 8000 113700

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.